



DIANE, un code de simulation de l'interaction des neutrons avec la matiere vivante. Applications aux faibles doses de neutrons rapides sur des cellules tumorales humaines

Marie-Laure Nenot

► To cite this version:

Marie-Laure Nenot. DIANE, un code de simulation de l'interaction des neutrons avec la matiere vivante. Applications aux faibles doses de neutrons rapides sur des cellules tumorales humaines. Biophysique [physics.bio-ph]. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2003. Français. NNT : . tel-00003719

HAL Id: tel-00003719

<https://theses.hal.science/tel-00003719>

Submitted on 6 Nov 2003

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sommaire

Sommaire	1
Introduction	4
Chapitre 1 : Généralités et rationnel de nos travaux de recherche	7
1.1 Généralités	7
1.1.1 Les interactions physiques rayonnement-matière	7
1.1.2 Les étapes physico-chimique et chimique de la radiolyse de l'eau	8
1.1.3 Les lésions moléculaires	12
1.1.4 Quelques définitions de grandeurs utilisées couramment en radiobiologie	13
1.1.5 Les courbes de survie cellulaire : définition générale	15
1.2 Le rationnel de nos travaux de recherche	20
Chapitre 2 : Expériences réalisées dans le cadre du laboratoire	26
2.1 Description des dispositifs expérimentaux	26
2.1.1 Le dispositif expérimental du LPC	26
2.1.2 Le dispositif expérimental de l'ETCA	30
2.2 Résultats obtenus en neutrons à faibles doses en fonction du débit de dose	31
Chapitre 3 : Mesures de dose et de débit de fluence	37
3.1 Mesures préliminaires de dose dans la casemate d'irradiation	37
3.1.1 Utilisation des chambres d'ionisation équivalent tissu	38
3.1.2 Test avec un compteur Geiger Muller	38
3.1.3 Tests de spectrométrie gamma avec un détecteur à scintillations BGO (Bi ₄ Ge ₃ O ₁₂)	38
3.1.4 Spectrométrie neutron	38
3.1.5 Résultats des mesures	39
3.1.6 Mesure de dose à l'aide des diodes au silicium	39
3.2 Mesure du débit de fluence par activation neutronique	41
3.2.1 Choix de l' ¹⁹⁷ Au	42
3.2.2 Le dispositif expérimental	45
3.2.3 Activation	45
3.2.4 Mesure du débit de fluence de neutrons rapides avec l'isotope ¹⁹⁷ Au	48
3.2.5 Mesure du débit de fluence de neutrons rapides avec le cuivre	53
3.2.6 Comparaison avec le flux théorique donné par le constructeur :	55
3.3 Mesures réalisées auprès du nouveau générateur de neutrons	57

Chapitre 4 : Spectrométrie avec le code de simulation MCNP4C	59
4.1 Historique et principe	60
4.2 La conception de MCNP4C	63
4.2.1 Les sections efficaces	63
4.2.2 Le traitement de la physique par MCNP	64
4.3 Utilisation de MCNP 4C	66
4.4 Simulation de notre dispositif expérimental à l'aide du code MCNP4C	67
4.4.1 La géométrie modélisée	67
4.4.2 Choix des matériaux	68
4.4.3 Définition de la source	69
4.4.4 Choix des observables « tallies »	70
4.5 Résultats	70
4.5.1 Influence de la casemate d'irradiation	70
4.5.2 Influence des flacons de cultures cellulaires	74
Chapitre 5 : Simulation de l'interaction des neutrons avec le milieu biologique	77
5.1 Généralités	77
5.2 Simulations	78
5.2.1 Les diverses interactions traitées	78
5.3 Le code de simulation DIANE	86
5.3.1 La géométrie	86
5.3.2 Description du programme	87
Chapitre 6 : Résultats de la simulation	101
6.1 Le programme TRACE	101
6.1.1 Le programme TRACE avec des neutrons incidents de 14 MeV	101
6.1.2 Le programme TRACE avec des neutrons incidents d'énergie uniformément répartie entre 0 et 14 MeV	110
6.1.3 Rôle des contraintes géométriques imposées par la présence de la cellule	119
6.1.4 Rôle de la position de la cellule dans le flacon de culture	123
6.1.5 Spectres d'énergie des particules chargées de recul au niveau de la cellule	125
6.1.6 Les dépôts d'énergie dans le volume cellulaire	127
6.1.7 Calcul du débit de dose	133
6.2 Le programme ELEC	138
6.2.1 Distribution en énergie des électrons d'ionisation produits au voisinage des traces de particules chargées pénétrant dans la cellule	139
6.2.2 Distribution du parcours des électrons d'ionisation à partir des traces de particules chargées pénétrant dans la cellule	143
6.2.3 Largeurs de trace	146

Chapitre 7 : Discussion et interprétation des résultats	151
7.1 Mesures de débit de fluence et de doses	151
7.2 Spectrométrie avec MCNP4C	151
7.3 Le code de simulation DIANE réalisé au laboratoire	152
7.3.1 Le code TRACE	152
7.3.2 Le code ELEC	156
7.4 Modélisation de la courbe de survie à « faible débit de dose » entre 0 et 5 cGy	156
7.5 Modélisation de la courbe de survie à « débit de dose modéré »	159
7.6 Autres travaux expérimentaux réalisés	160
7.6.1 Recherche d'apoptose	160
7.6.2 Etude des cassures double brin de l'ADN	160
7.6.3 Irradiation de souris	160
Conclusion	161
Perspectives	163
Références bibliographiques	164
Liste des figures	172
Liste des tableaux	178
Annexes	180

Introduction

L'étude des effets des rayonnements ionisants à très faible dose sur les tissus vivants ou les cellules isolées a fait l'objet d'un effort intensif depuis ces dernières années. Par faible dose, nous entendons des doses de l'ordre de quelques cGy, très inférieures à celles utilisées lors d'une séance de radiothérapie conventionnelle (≈ 2 Gy/séance). D'autre part, l'influence du débit de dose a été clairement mise en évidence en particulier lors d'irradiation de cultures cellulaires par des rayons X ou des neutrons [DIO.00], [MIT.02]. L'observation d'une hypersensibilité dans ces conditions particulières se traduit en outre par une décroissance rapide de la courbe de survie cellulaire dès les premiers cGy.

Dans le cas particulier de l'irradiation de cellules de mélanome humain par des neutrons de 14 MeV [DIO.00], l'observation d'une forte décroissance de la survie entre 0 et 5 cGy, suivie par un plateau de la courbe de survie entre 5 et 30 cGy, peut suggérer un mécanisme de radiorésistance induite ou de réparation cellulaire. Ceci est d'autant plus surprenant que cette structure particulière de la courbe de survie n'apparaît que dans le cas de très faibles débits de dose (ordre de 5 cGy.h^{-1}). La courbe de survie est obtenue expérimentalement par la méthode de formation de colonies qui est fiable et couramment pratiquée.

Il est clair que de tels résultats expérimentaux présentent un grand intérêt sur le plan de la radiobiologie et peuvent aider à mieux comprendre l'effet des rayonnements ionisants sur des objets sub-cellulaires tels que l'ADN.

Ces résultats présentent également un grand intérêt dans le domaine de la radioprotection : d'une part sur tous les sites où le personnel peut être amené à subir une exposition à très faible dose. Par exemple lors d'utilisation d'accélérateurs destinés à la radiothérapie, dont on sait qu'ils sont la source de production de faibles flux de neutrons, ou bien auprès des centrales nucléaires. D'autre part, l'aéronautique et l'astronautique sont également concernées par de tels problèmes : lors de vols spatiaux de longue durée, les astronautes sont soumis à des rayonnements cosmiques qui en interagissant avec le vaisseau spatial, peuvent produire des flux de neutrons dont l'énergie peut varier depuis les énergies thermiques jusqu'à plusieurs dizaines de MeV.

Enfin, des applications peuvent être envisageables dans le domaine de la radiothérapie. Nous ne ferons que citer ce dernier point, la radiothérapie par neutrons [FOW.81] n'étant pour l'instant utilisée que pour des cas très particuliers ou bien en association avec des méthodes très spécifiques (boroneutrothérapie).

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'irradiation de cellules et de tissus vivants par des neutrons de 14 MeV. De telles expériences nécessitent la maîtrise de divers paramètres, en particulier en ce qui concerne la mesure de la dose de neutrons et de la fluence au niveau des cultures cellulaires.

Nous avons réalisé des mesures de débit de fluence à partir de méthodes d'activation : activation de feuilles d'or ^{197}Au et de cuivre par des neutrons. La mesure de ce débit de fluence est réalisée à partir des raies gamma produites par les échantillons irradiés. Nous décrivons les mesures effectuées et donnons les résultats obtenus.

La dose ou le débit de dose sont obtenus par diverses méthodes : diodes PIN, chambres d'ionisation équivalent tissu, compteurs Geiger Muller et simulations. On observe un bon accord entre les simulations et les mesures expérimentales.

Cet aspect technique de notre travail a été développé sur deux sites expérimentaux : le générateur de neutrons du type SODERN Génie 26 implanté au Laboratoire de Physique Corpusculaire qui fournit un faible débit de dose (environ 5 cGy.h^{-1}) de neutrons de 14 MeV, et l'accélérateur 400 kV de l'ETCA (Etablissement Technique Central de l'Armement) qui fournit un flux de neutrons de 14 MeV avec un débit de dose 50 fois plus élevé que le générateur de neutrons du LPC (dans ce dernier cas nous parlons de débit de dose modéré).

Les irradiations cellulaires ont été réalisées sur ces deux sites afin de comparer les effets à « faible débit de dose » et « débit de dose modéré ».

En parallèle avec les irradiations de cellules, les mesures de dosimétrie et de débit de fluence, nous avons réalisé un code de simulation utilisant la méthode de Monte Carlo, le code *DIANE* (Dose Induite par l'Action de Neutrons Energétiques), afin de décrire l'interaction des neutrons rapides avec les cellules et le milieu environnant.

Des premiers codes de simulation avaient déjà été réalisés, l'un assimilant la cellule à une sphère d'eau [NEN.98], l'autre décrivant une cellule hémisphérique isolée collée à la paroi des flacons de culture [ALA.02]. Le code *DIANE* réalisé au cours de notre travail comprend deux codes de simulations : les codes TRACE et ELEC. Il présente un caractère plus général et peut s'appliquer soit à l'irradiation de cellules isolées, soit à l'irradiation de tissus macroscopiques (cas d'expérimentations avec des souris, par exemple). De plus, nous avons utilisé une méthode permettant d'estimer la distribution en énergie et le nombre d'électrons d'ionisation produits par les reculs chargés pénétrant dans le milieu cellulaire ; ce dernier point présente un intérêt fondamental dans la mesure où des travaux récents ont mis en évidence le rôle que peuvent jouer des électrons de très basse énergie, en dessous du seuil d'ionisation de l'ADN.

La dose calculée au moyen de notre code est en accord avec les valeurs obtenues expérimentalement. Cependant, nous avons cherché à obtenir des qualifications supplémentaires en utilisant en parallèle un code connu utilisé en technique nucléaire et auprès des accélérateurs de particules : le code MCNP4C ; nous montrons la cohérence entre les résultats obtenus et ceux fournis par le code TRACE. Cependant MCNP4C ne permet pas de suivre complètement le devenir des ions chargés et la production d'électrons d'ionisation ce qui justifie la réalisation d'un code tel que TRACE. Même si ce dernier ne décrit pas toutes les réactions nucléaires possibles, nous montrons qu'il fournit des résultats suffisamment précis et fiables.

Nous analysons ensuite les résultats de TRACE pour obtenir des informations concernant les dépôts d'énergie des différents reculs chargés ainsi que le rôle du milieu environnant la cellule irradiée. L'effet balistique dû au pic de Bragg sera également évoqué. Des distributions angulaires et énergétiques, ainsi que des statistiques concernant l'histoire des différentes particules chargées produites sont présentées de manière à contrôler le bon déroulement de la simulation. Nous présentons un modèle utilisant TRACE pour décrire les formes des courbes de survie, « à faible débit de dose » dans la région de l'hypersensibilité et « à débit de dose modéré ».

Avec le code ELEC, qui utilise les résultats du code TRACE, nous nous intéressons plus particulièrement aux électrons d'ionisation produits au voisinage des traces ainsi qu'aux distributions des largeurs de trace. Les informations obtenues pourront être reliées aux travaux récents publiés dans le domaine de la radiobiologie, par exemple les mécanismes d'attachement dissociatif de l'électron. Nous montrons que notre travail ouvre des perspectives intéressantes pour l'avenir et suggérons la possibilité d'autres expériences (irradiations d'autres lignées cellulaires), et d'autres simulations (effet des électrons secondaires sur l'ADN). Enfin, nos simulations sont directement utilisables pour fournir les informations nécessaires permettant de calculer le rendement des espèces « primaires » formées lors de la radiolyse de l'eau. Nous présentons les premiers résultats de cette étude qui offre la perspective d'une intéressante collaboration avec l'équipe de l'Université de Sherbrooke à Montréal.

Chapitre 1 :Généralités et rationnel de nos travaux de recherche

Le premier paragraphe de ce chapitre rassemble quelques définitions générales de radiobiologie qui permettront aux lecteurs de mieux comprendre nos résultats expérimentaux. Dans le deuxième paragraphe, nous expliquons pourquoi nous avons entrepris les expériences d'irradiation de cellules de mélanomes, cellules humaines malignes radiorésistantes aux rayons X, par des neutrons de 14 MeV à faibles doses.

1.1 Généralités

Les expériences réalisées consistent à irradier des cellules de mélanome humain par des neutrons de 14 MeV et à étudier les effets biologiques produits par ces particules sur les cellules. Ces effets biologiques proviennent d'une longue série de phénomènes déclenchés par le passage des particules dans les cellules. Aux événements précoces de types ionisation et excitation qui se produisent le long de la trajectoire de la particule succèdent des réactions physico-chimiques, puis chimiques et enfin un effet biologique. Le principe des processus intervenant lors de l'interaction de rayonnements ionisants avec une cellule vivante sera brièvement décrit dans ce paragraphe. Bien que toutes les molécules présentes dans une cellule vivante puissent interagir, ces rappels concerneront essentiellement les interactions avec l'eau (par son abondance) et l'ADN (par les conséquences de son altération). Les aspects concernant l'étape chimique ne seront abordés que brièvement, cette étape très complexe sortant du cadre de ce travail.

1.1.1 Les interactions physiques rayonnement-matière

Les interactions physiques entre la matière et les particules directement ionisantes ou celles mises en mouvement par les rayonnements indirectement ionisants sont de trois types :

- **L'ionisation des atomes** : l'énergie du rayonnement est supérieure à l'énergie de liaison des électrons. Un électron est alors arraché au cortège électronique. A TEL élevé, la probabilité d'observer la "multi-ionisation" des molécules d'eau semblerait non négligeable ; celle-ci pourrait être à l'origine de la formation primaire des radicaux $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^{\bullet-}$ [FER.98].
- **L'excitation des atomes** : si l'énergie n'est pas suffisante pour arracher un électron, elle peut l'être cependant suffisamment pour faire passer un électron du niveau énergétique fondamental à un niveau énergétique supérieur (couche moins liée) ; l'atome est dit excité.

- **Les transferts thermiques** : si l'énergie n'est pas suffisante pour exciter l'atome, elle peut cependant augmenter son énergie cinétique de translation, de rotation et de vibration ; nous classerons ces phénomènes comme des processus de transferts thermiques.

Durant cette période très courte ($< 10^{-15}$ s), le rayonnement incident crée des particules chargées et des électrons secondaires qui interagissent à leur tour avec les molécules environnantes. Par suite de la nature même des phénomènes qui leur donnent naissance, les espèces réactives ainsi créées sont distribuées de façon hétérogène le long des trajectoires individuelles des particules ionisantes. Ensuite, ces espèces se réorganisent au cours de l'étape dite physico-chimique (ou « pré-diffusionnelle ») complétée vers 10^{-12} s. L'évolution ultérieure de toutes les espèces formées s'effectue au cours de l'étape chimique (ou « diffusionnelle ») où s'élaborent les produits radicalaires et moléculaires de la radiolyse.

1.1.2 Les étapes physico-chimique et chimique de la radiolyse de l'eau

On sait actuellement que l'effet principal de la radiolyse de l'eau liquide est sa décomposition en produits radicalaires ($\cdot\text{OH}$, e_{aq}^- , $\text{H}\cdot$, $\text{HO}_2\cdot/\text{O}_2^{\cdot-}$) et moléculaires (H_2 , H_2O_2) [FER.83], [FER.99]. Mais cette décomposition comporte plusieurs étapes que nous décrivons brièvement ici.

1.1.2.1 Réactions physico-chimiques et formation de radicaux libres

Au cours de l'étape physico-chimique se produisent des réorganisations des espèces créées initialement qui ont lieu pendant un intervalle de temps de l'ordre de 10^{-15} à 10^{-12} s. Durant cette très brève période, les électrons secondaires peuvent se recombiner sur leur cation parent ou se thermaliser et par la suite former l'électron hydraté (e_{aq}^-), pendant que les molécules d'eau ionisées ($\text{H}_2\text{O}^{\cdot+}$) ou excitées (H_2O^*) se dissocient pour conduire à la formation de radicaux libres et de produits moléculaires (tels que $\cdot\text{OH}$, H^+ , $\text{H}\cdot$, H_2 , $\cdot\text{O}\cdot$).

Les radicaux libres proviennent essentiellement de l'interaction des rayonnements ionisants avec les électrons des molécules d'eau, et ce en raison de la teneur extrêmement élevée en eau des organismes vivants. Un radical libre porte sur sa couche électronique externe un ou plusieurs électrons célibataires (non apparié à un électron de spin opposé). Cette configuration confère à l'entité radicalaire une très haute réactivité chimique : les radicaux libres tendent à capturer un électron pour compléter leur couche électronique.

Le phénomène physique initial est l'ionisation de la molécule d'eau sous l'action du rayonnement incident (symbolisé par $\sim\!\!\!\rightarrow$) :



Le radical cation $\text{H}_2\text{O}^{\cdot+}$, instable, se dissocie ($\sim 10^{-14}$ s) par une réaction de transfert de proton :



Le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$ ainsi formé est un agent oxydant puissant doté d'une grande réactivité chimique.

Les électrons arrachés aux molécules d'eau dans la réaction (1) perdent progressivement leur énergie cinétique : ils peuvent parcourir 10 à 15 nm avant de se thermaliser. Lorsqu'ils sont suffisamment ralentis, ils peuvent être piégés par les molécules d'eau et ainsi s'hydrater ($\sim 2-6 \times 10^{-13}$ s) :



Les électrons hydratés (e_{aq}^{-}) sont des réducteurs puissants. Au cours de leur thermalisation, les électrons secondaires peuvent aussi se recombiner sur l'ion positif parent qu'ils neutralisent en donnant une molécule d'eau excitée (H_2O^*).

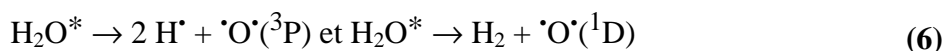
Par ailleurs, la molécule d'eau peut être excitée directement par le rayonnement incident (symbolisé par \rightsquigarrow) :



La molécule excitée peut se désexciter selon plusieurs voies. Le processus de dissociation homolytique :



est le plus couramment admis, mais les voies :

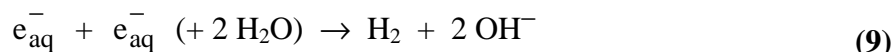


impliquant l'atome d'oxygène dans ses états fondamental (${}^3\text{P}$) et excité (${}^1\text{D}$) sont également possibles.

1.1.2.2 Etape chimique et formation des produits radicalaires et moléculaires

Au cours de l'étape chimique ($\sim 10^{-12}$ - 10^{-6} s), la concentration des espèces radiolytiques décroît dans les zones d'hétérogénéité (ou "grappes", ou encore "*spurs*" dans la littérature anglo-saxonne) où elles ont été produites, le long des trajectoires des particules ionisantes et ce par trois processus simultanés [FER.83] :

- par des **réactions de recombinaison** favorisées au début par la forte concentration locale des espèces radiolytiques. Ces réactions conduisent à une reformation d'eau (H_2O ou OH^-) et à l'apparition des produits moléculaires :



- par **diffusion** jusqu'à homogénéisation dans l'ensemble du milieu irradié. On admet que les grappes ont disparu 10^{-7} à 10^{-6} s après le passage du rayonnement.
- par des **réactions avec des solutés éventuels**, réactions qui interfèrent d'autant plus tôt avec les deux premiers processus que ces solutés sont concentrés.

Le résultat global des étapes précédentes est l'apparition, à l'échelle de la microseconde, de produits radicalaires et moléculaires (e_{aq}^- , $\text{H}\cdot$, H_2 , $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , $\text{HO}_2\cdot/\text{O}_2^{\cdot-}$, H^+ , OH^- , etc...) distribués de façon homogène dans le milieu irradié. Ce sont donc ces produits qui réagissent avec d'éventuels solutés et sont par conséquent seuls responsables de l'effet radiolytique final, pour autant que la concentration des solutés reste suffisamment faible (typiquement, inférieure à 10^{-3} M) pour empêcher toute intervention dans les grappes au cours de leur expansion.

On définit, à ce stade, les rendements « primaires » (“*escape yield*” dans la littérature anglo-saxonne) de chacune de ces espèces : $G_{e_{aq}^-}$, $G_{H\cdot}$, G_{H_2} , $G_{\cdot OH}$, $G_{H_2O_2}$,... Rappelons ici que l'on appelle rendement radiolytique (G) (“*yield*” ou “*G-value*” dans la littérature anglo-saxonne) le nombre de molécules transformées (disparues ou formées) pour une absorption d'énergie égale, par convention, à 100 eV. Le rendement « primaire » d'une espèce S , écrite en indice, est le rendement radiolytique qui est normalement mesuré après réactions complètes dans les grappes et avant que cette espèce n'ait eu une opportunité de réagir en dehors de ces zones (typiquement, 10^{-6} s). Pour référence, les valeurs (exprimées en molécules/100 eV) adoptées pour les rendements « primaires » de la radiolyse de l'eau par les rayons γ de ^{60}Co ou les rayons X de même énergie sont les suivantes :

$$G_{e_{aq}^-} = 2,65 \quad G_{H\cdot} = 0,60 \quad G_{H_2} = 0,45 \quad G_{\cdot OH} = 2,80 \quad G_{H_2O_2} = 0,68.$$

Ces rendements « primaires » sont évidemment fonction de la nature et de l'énergie du rayonnement, c'est-à-dire du “transfert d'énergie linéique” (ou TEL) (voir définition paragraphe 1.1.4.) de celui-ci.

a. Le rôle du transfert linéique d'énergie

Pour les rayonnements à TEL élevé, la densité d'ionisations et d'excitations, le long de chaque trajectoire, est grande, ce qui conduit à une hétérogénéité particulière intervenant au niveau des phénomènes primaires, due au recoupement des zones hétérogènes décrites ci-dessus. Dans les zones communes à ces recoupements, les concentrations radicalaires sont ainsi plus élevées, ce qui entraîne une augmentation de la production des produits moléculaires H_2O_2 et H_2 , accompagnée d'une diminution des rendements radicalaires.

Contrairement à la radiolyse par les rayons γ de ^{60}Co (“rayonnement à faible densité d'ionisations”), où les grappes évoluent indépendamment les unes des autres, la répartition spatiale initiale de l'énergie qui intervient dans la radiolyse à grand TEL conduit à envisager au sein d'une même trajectoire deux zones coaxiales : l'une, le « cœur », de forte densité en événements, où s'élaborent les produits moléculaires ; l'autre est une zone annulaire, dite « pénombre » où s'absorbent les électrons secondaires, éjectés du cœur, qui y forment majoritairement des produits radicalaires. Une telle distribution des zones hétérogènes le long des trajectoires des particules ionisantes montre que le TEL ne suffit pas à appréhender l'ensemble des phénomènes et que c'est un spectre de TEL qui, dans ces conditions, définira mieux la radiolyse [FER.99].

Si, pour les faibles TEL, on observe un très petit rendement « primaire » en $HO_2\cdot/O_2^{\cdot-}$ (~0,02 molécule/100 eV) en l'absence d'oxygène, ce rendement augmente avec le TEL, atteignant une valeur de 0,43 molécule/100 eV pour des ions ^{58}Ni de TEL égal à 5200 keV/ μm [LAV.87]. Une telle valeur est relativement élevée pour une zone de TEL où les rendements des autres radicaux libres sont nuls à cette échelle de temps. L'origine du rendement des radicaux hydroperoxyde, lorsque le TEL augmente, demeure inexpliquée, même si l'intervention d'ions de l'eau multichargés a été invoquée récemment à ce sujet [FER.98].

Le problème de la radiolyse à haut TEL n'est pas encore pleinement résolu, mais l'intérêt de ses applications radiobiologiques incite à en développer une meilleure compréhension.

b. L'influence de la présence d'oxygène.

L'oxygène (O₂) est un gaz soluble dans de nombreux milieux et en particulier dans l'eau, c'est donc un vecteur d'oxydo-réduction quasi universel. Son rôle est d'importance primordiale lors de la plupart des actions biologiques des rayonnements ionisants.

En radiolyse, si l'on ne prend pas de précautions particulières, la cible irradiée contient de l'oxygène : dans l'eau équilibrée avec l'air à pression atmosphérique et température ambiante, la concentration de celui-ci est $\sim 2,5 \times 10^{-4}$ M. Ceci indique par exemple que O₂, bon capteur d'électrons hydratés selon



réagira avec ces derniers avec un temps de réaction de quelques microsecondes (c'est-à-dire, après l'expansion des grappes), permettant de développer certaines compétitions dans cette échelle de temps. L'oxygène peut aussi réagir sur les atomes H[•] en les transformant en radicaux HO₂[•] :



ces derniers jouant alors le rôle oxydant.

Par ailleurs, étant lui-même un biradical, O₂ peut réagir sur des radicaux (R[•]) provenant d'éventuels solutés en donnant en particulier un peroxyradical RO₂[•]. Enfin, il peut aussi réagir sur un site radicalaire créé au sein d'une macromolécule. Pour l'ADN, il peut ainsi inhiber la réparation de certains défauts radioinduits.

À l'échelle cellulaire, les effets de l'oxygène sur la radiolyse sont souvent complexes. Ils se traduisent toujours par une radiosensibilisation que l'on caractérise par la mesure de l'influence de l'oxygène sur la survie cellulaire [TUB.90], [LAR.94].

1.1.3 Les lésions moléculaires

1.1.3.1 Lésions induites par transfert direct d'énergie

L'action directe est due au transfert direct de l'énergie du rayonnement. La molécule ionisée ou excitée perd son excédent d'énergie par émission de photons de fluorescence ou par rupture de liaisons de covalence $R-R' \rightarrow R^{\bullet} + R'^{\bullet}$ conduisant à la formation de deux radicaux très réactifs. La rupture ne nécessite pas que l'événement physique initial ait lieu au voisinage de la liaison rompue. L'énergie peut migrer au sein de la molécule elle-même pour rompre la liaison la plus faible ou bien être transférée à une autre molécule. Dans une cellule vivante, toutes les molécules peuvent être touchées, mais deux d'entre elles sont plus importantes : l'eau (par son abondance) et l'ADN (par les conséquences de son altération).

1.1.3.2 Lésions induites par transfert indirect d'énergie.

L'effet indirect résulte de l'action des radicaux libres (produits de la radiolyse de l'eau) sur les molécules contenues dans la solution aqueuse. Les radicaux diffusent dans la solution et ils réagissent sur les molécules de soluté, entraînant leur modification chimique. Ceci peut provoquer de façon indirecte des lésions, par exemple à la molécule d'ADN.

1.1.4 Quelques définitions de grandeurs utilisées couramment en radiobiologie

Rappelons tout d'abord la définition de deux paramètres que nous devons citer à plusieurs reprises dans la suite de ce travail.

* Le premier paramètre est le Transfert d'Energie Linéique (TEL) ou pouvoir d'arrêt restreint L_{Δ} . Il est donné pour un matériau spécifique et des particules chargées d'énergie déterminée. Il est défini par [GAM.97] :

$$L_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\Delta} \quad (17)$$

où dE est l'énergie perdue sur une distance dx par une particule chargée lors de collisions avec des électrons, diminuée de la somme des énergies cinétiques de tous les électrons produits avec une énergie supérieure à Δ . En pratique, on exprime le TEL en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Cette définition permet d'éliminer les électrons qui se différencient de la trace principale par exemple les électrons δ d'énergie supérieure à 100 eV, le TEL sera alors noté L_{100} . Notons que L_{∞} est égal à la partie électronique du pouvoir d'arrêt $\frac{dE}{dx}$.

* Le deuxième est l'Efficacité Biologique Relative (EBR). L'efficacité biologique relative, EBR_i , d'un rayonnement donné, i , par rapport à un rayonnement de référence, j , est égale au rapport des doses absorbées du rayonnement de référence, D_j , et du rayonnement considéré, D_i , nécessaires à l'obtention d'un même effet biologique. Nous pouvons donc écrire :

$$EBR_i \times D_i = EBR_j \times D_j \quad (18)$$

Le rayonnement de référence pour lequel l' EBR_j est pris arbitrairement égal à 1 est un rayonnement X ou γ ayant un TEL inférieur ou égal à $3,5 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (X de 250 keV et γ de 1 MeV environ) et un débit de dose de $0,1 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$. Ce qui conduit à la relation suivante :

$$EBR_i = \frac{D_j}{D_i} \quad (19)$$

Pour un effet donné, l'EBR varie en fonction de la nature du tissu et du rayonnement. On peut également définir une EBR d'un rayonnement à étudier par rapport à n'importe quel autre type de rayonnement pris comme référence.

Il existe actuellement deux façons de définir l'EBR, les figures 1 et 2 illustrent ces deux définitions.

- La figure 1 illustre le premier cas, L'EBR_i est donnée par la relation (19), l'effet biologique observé correspond à une certaine survie cellulaire, par exemple dans ce cas de figure à 50 %.

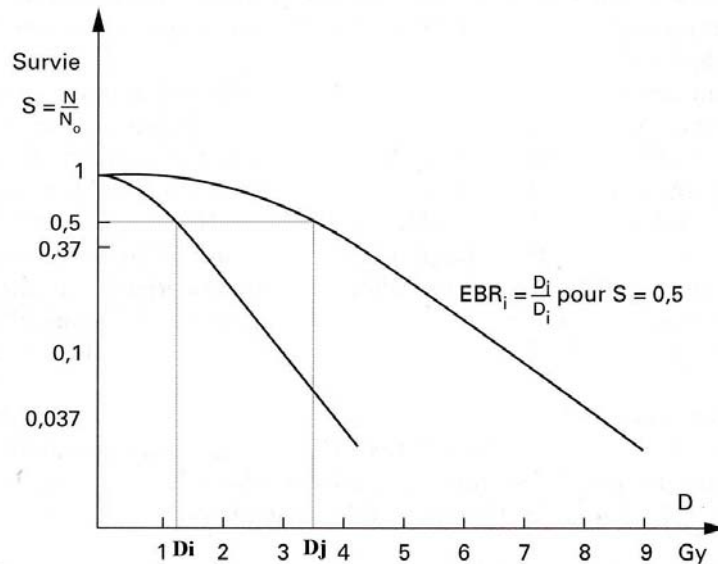


Figure 1 : Définition de l'EBR pour une survie de 50%

- La figure 2 illustre le deuxième cas, L'EBR_i est toujours donnée par la relation (19) l'effet biologique observé et différent et correspond à une chute de la survie de S à S/e.

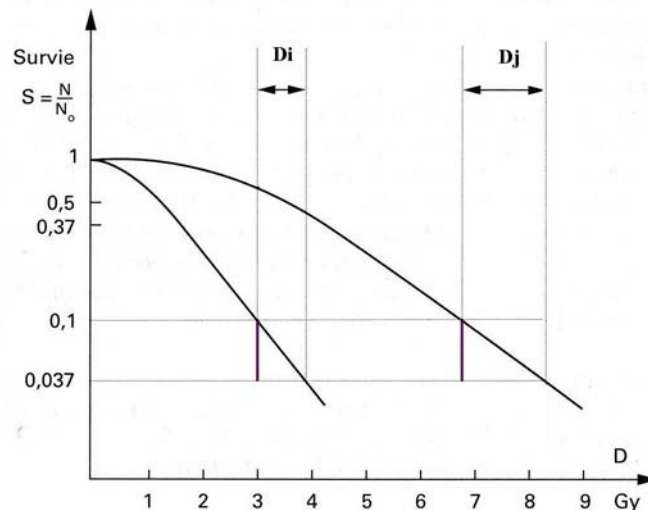


Figure 2 : Définition de l'EBR pour une chute de la survie de S à S/e

Les courbes précédentes sont des courbes de survie cellulaire en fonction de la dose ; leur définition détaillée est donnée dans le paragraphe suivant.

1.1.5 Les courbes de survie cellulaire : définition générale

La courbe de survie cellulaire est la représentation graphique du taux de survie en fonction de la dose pour une espèce cellulaire donnée et des conditions expérimentales déterminées.

Une des méthodes de détermination du taux de survie cellulaire repose sur une technique de clonage *in vitro*. Une série de dilutions permet par exemple d'obtenir 100 cellules par flacon de culture. Chaque cellule clonogène peut ainsi se multiplier et donner naissance à une colonie après incubation dans des conditions bien définies. On admet qu'une cellule est « viable » ou survivante lorsqu'elle a donné naissance à une colonie (ou clone) contenant plus de 50 cellules après un laps de temps suffisant, généralement de deux semaines.

On définit le coefficient de clonage ou CFA (Colony Forming Ability) par le rapport du nombre de colonies formées sans irradiation au nombre de cellules initiales incubées. Ce coefficient permet de normaliser les courbes à 100 % de survie à la dose 0 Gy.

Le taux de survie est défini par le rapport entre le nombre de colonies dénombrées après irradiation au nombre de colonies dénombrées sans irradiation.

1.1.5.1 Aspect et modélisation des courbes de survie pour des irradiations X ou γ

Les différents modèles de courbes de survie développés dans ce paragraphe proviennent de l'ouvrage « Radiobiologie » de M. Tubiana, J. Dutreix et A. Wambersie [TUB.86].

Il existe deux modèles mathématiques pouvant modéliser les courbes de survie cellulaire dans une gamme de dose, ne comprenant pas les faibles doses ni les fortes doses :

- La courbe de survie exponentielle
- La courbe de survie avec épaulement

a. Courbe de survie exponentielle

La relation entre le taux de survie S et la dose D est donnée par l'équation :

$$S = e^{-\alpha D} \quad (20)$$

plus communément représentée par :

$$S = e^{-D/D_0} \quad (21)$$

Avec : $D_0 = 1/\alpha$

D_0 est appelée la dose létale moyenne, c'est la valeur de la dose qui réduit le taux de survie de S à S/e.

Pour $D=D_0$, $S=e^{-1} \approx 37\%$, c'est pourquoi on note souvent ce paramètre D_{37} .

L'équation (20) peut aussi s'écrire :

$$\text{Log}S = -\alpha D = -\frac{D}{D_0} \quad (22)$$

En coordonnées semi-logarithmiques, la courbe de survie est donc représentée par une droite de pente $-\alpha$. La valeur de D_0 présente une large variation selon l'espèce cellulaire considérée, elle dépend aussi du TEL du rayonnement.

La courbe de survie exponentielle répond à un modèle balistique simple. Lors du passage d'une particule à travers la cellule, il peut se produire un événement létal. La production d'un événement létal est aléatoire et le nombre total de ces événements croît proportionnellement avec la dose ; le taux de survie cellulaire est fonction exponentielle de la dose.

En effet, les événements létaux produits après une dose D sont distribués au hasard entre les cellules qui, en proportions diverses, ont subi individuellement aucun, un, deux... événements létaux. On peut définir un nombre moyen d'événements létaux par cellule (p), égal au nombre total des événements létaux produits dans la population cellulaire, divisé par l'effectif de la population.

La loi statistique de Poisson indique que la proportion de cellules dans lesquelles il n'y a aucun événement létal est égale à e^{-p} ; cette proportion représente le taux de survie des cellules.

En rapprochant les expressions :

$$S = e^{-p} \quad (23)$$

et

$$S = e^{-D/D_0} \quad (21)$$

on voit que $1/D_0$ est le coefficient de proportionnalité entre p et la dose D ; pour une dose D égale à D_0 , le nombre moyen d'événements létaux par cellule est égal à 1.

Biologiquement, ce modèle signifie que la mort cellulaire est un phénomène de tout ou rien, la cellule non-tuée est intacte et sa radiosensibilité n'est pas modifiée. Il suffit d'un coup au but (une atteinte de la cible) pour tuer la cellule.

La figure 3 ci-dessous représente un exemple de courbe de survie exponentielle en coordonnées semi-logarithmiques.

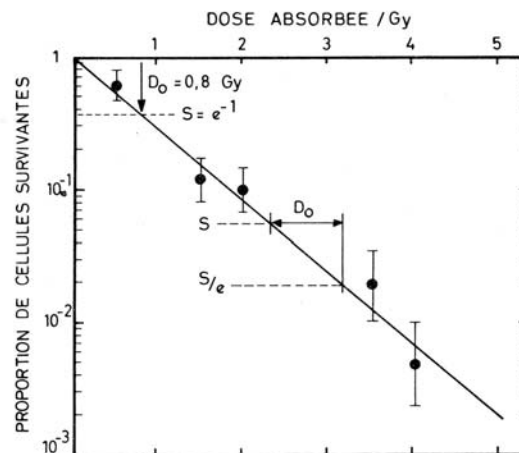


Figure 3 : Courbe de survie exponentielle

b. Courbe de survie avec épaulement

Pour des cellules de mammifères, la courbe de survie présente en général une incurvation : sa partie initiale convexe est appelée "épaulement".

Le taux de mortalité, produit par un même incrément de dose, augmente avec la dose. Il y a deux types d'interprétations possibles de ce fait :

- la mort cellulaire résulte de l'accumulation d'événements qui, individuellement, sont incapables de tuer la cellule mais dont l'addition est létale (modèles balistiques).
- des lésions qui, isolées, sont réparables, deviennent irréparables et tuent la cellule si les mécanismes enzymatiques de réparation étant saturés sont devenus incapables de faire face à la multiplicité des lésions (modèles basés sur la réparation).

* ***Modèle quadratique***

L'événement létal pour la cellule résulte de l'addition dans une même cible de deux événements sublétaux indépendants, produits par le passage de deux particules distinctes.

Le taux de survie est donné par :

$$S = e^{-\beta D^2} \quad (24)$$

où β représente la probabilité de production d'un événement sublétal.

La courbe de survie présente une tangente initiale de pente nulle (ce qui traduit une mortalité cellulaire nulle aux faibles doses) et s'incurve progressivement avec la dose.

La figure 4 ci-dessous représente un exemple de courbe de survie modélisée par le modèle quadratique en coordonnées semi-logarithmiques.

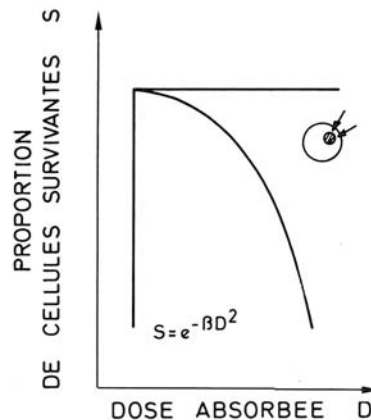


Figure 4 : *Courbe de survie donnée par le modèle quadratique*

Ce modèle représente de façon insatisfaisante la courbe de survie cellulaire aux faibles doses, un meilleur accord avec les résultats expérimentaux est obtenu avec un modèle à deux composantes (linéaire-quadratique).

* **Modèle linéaire-quadratique**

Ce modèle suppose que la létalité cellulaire peut résulter :

- soit d'un seul événement létal, représenté par la composante linéaire
- soit de l'addition de deux événements sublétaux indépendants, représentée par la composante quadratique.

La figure 5 ci-dessous représente un exemple de courbe de survie modélisée par le modèle linéaire-quadratique en coordonnées semi-logarithmiques.

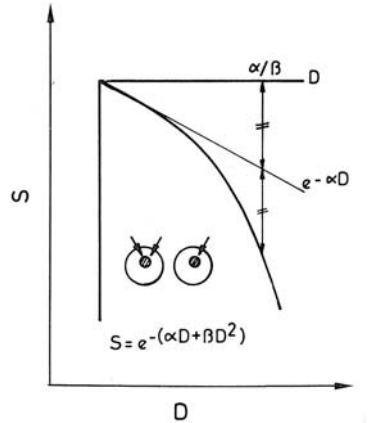


Figure 5 : Courbe de survie donnée par le modèle quadratique-linéaire

Le taux de survie est donné par :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (25)$$

L'expression (25) est appelée relation linéaire quadratique.

La courbe présente une tangente à l'origine, dont la pente négative est $-\alpha$, puis elle s'incurve progressivement avec la dose. Ce modèle tient compte de la réparation cellulaire.

Les coefficients α et β se rapportent respectivement aux lésions létales et sublétales. Leur rapport est un indice de leur importance relative dans la mortalité cellulaire.

Ce rapport α/β est la valeur de la dose pour laquelle les effets des termes linéaires et quadratiques sont égaux, dans ce cas :

$$\alpha D = \beta D^2 \quad (26)$$

d'où

$$D = \alpha/\beta \quad (27)$$

Ce rapport varie en fonction du type de cellule.

Les cellules radiorésistantes ont un rapport α/β petit, leur courbe de survie présente un large épaulement.

Les cellules radiosensibles ont un rapport α/β grand, leur courbe de survie présente un faible épaulement.

Les diverses figures présentées sont extraites de la référence [TUB.86]

1.1.5.2 Courbe de survie pour un rayonnement neutronique

Les neutrons sont des particules qui ont un TEL (Transfert d'Energie Linéique) élevé. Ce type de rayonnement possède donc des caractéristiques radiobiologiques différentes des rayonnements classiquement utilisés (X, γ , électrons).

Après une irradiation par un rayonnement à TEL élevé, on observe généralement des courbes de survie cellulaire de forme exponentielle. Celles-ci peuvent être représentées par l'expression (20) de la forme [TUB.86] :

$$S = e^{-\alpha D} \quad (20)$$

La létalité cellulaire est essentiellement due à des lésions létales d'emblée produites par exemple par l'action de particules et d'ions de recul provenant de l'interaction des neutrons.

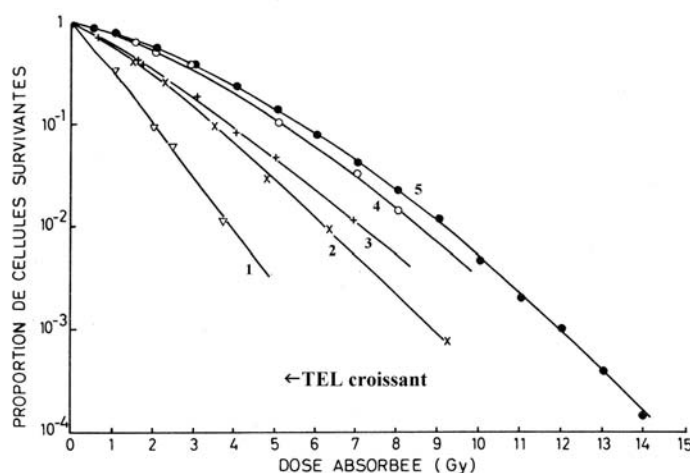


Figure 6 : Influence du TEL sur les courbes de survie cellulaire

La figure 6 ci-dessus compare des courbes de survie cellulaire obtenues après une irradiation par des rayonnements de TEL croissants. Les courbes 1 et 2 concernent des particules α d'énergie croissante, les courbes 3 et 4 correspondent à des deutons et la courbe 5 à des X.

Lorsque le TEL augmente, on remarque une augmentation de la pente initiale, une réduction de l'épaulement et une augmentation de la pente finale. Ceci correspond à une augmentation de l'importance relative de la létalité par lésions létales d'emblée par rapport à la létalité par accumulation de lésions sublétales, c'est à dire, en terme de modèle linéaire-quadratique, à une augmentation progressive de la composante linéaire (αD) par rapport à la composante quadratique (βD^2). Donc, après une irradiation par un rayonnement neutronique (rayonnement de TEL élevé), la courbe de survie observée peut être représentée en première approximation par une exponentielle.

1.2 Le rationnel de nos travaux de recherche

Le traitement du cancer par radiothérapie se fait classiquement par des photons. La dose totale administrée à la tumeur est délivrée quotidiennement par fraction de dose de 2 Gy. Cette technique repose sur une longue expérience clinique sans rationnel réel. La répétition des doses a permis de trouver un compromis entre la disparition de la tumeur sans trop d'effets délétères sur les tissus sains.

Les radiobiologistes ont alors adopté le système α/β défini précédemment (linéaire quadratique) parce qu'il répondait le mieux à l'irradiation en photons. Ils se sont aperçus qu'il y avait une bonne adéquation entre tumeurs radiorésistantes et α/β petit, tumeurs radiosensibles et α/β grand en supposant que ce rapport est essentiellement dû aux variations de la composante linéaire αD , c'est-à-dire aux lésions létales d'emblée (cible à un coup).

Jusqu'alors, il était admis dans la littérature que les courbes de survie observées après une irradiation neutronique présentaient une forme exponentielle pouvant être représentée par l'expression suivante [HAL.00] :

$$S = e^{-\alpha D} \quad (20)$$

Cela signifie que la létalité cellulaire est essentiellement due à des lésions létales d'emblée et qu'il n'existe pas de lésions sublétales, c'est-à-dire réparables.

Nous pouvons donc représenter la courbe de survie cellulaire en coordonnées semi-logarithmiques après une irradiation neutronique de la façon suivante :

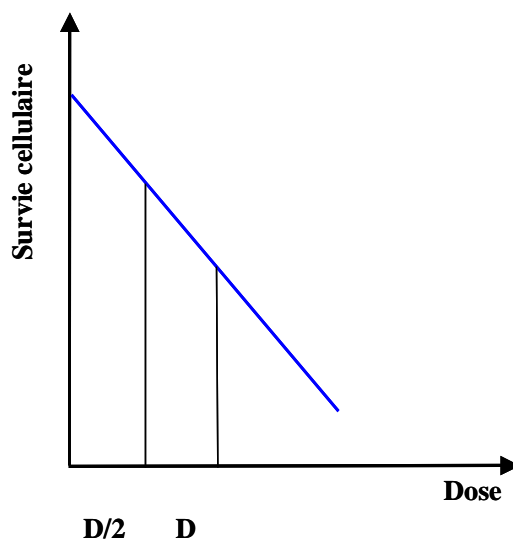


Figure 7 : Effet du fractionnement des doses sur une courbe de survie exponentielle

Les raisonnements radiobiologiques sur les neutrons étaient tous fondés sur la linéarité de la courbe de survie, il est admis ainsi que le montre la figure 7 que :

L'effet d'une fraction **D** est le même que l'effet de deux fractions **D/2**, il en résulte que le fractionnement n'aurait pas d'influence. Il était aussi admis que le débit de dose n'avait pas d'importance.

Cependant, il est apparu trois paradoxes qui nous ont conduit à étudier l'effet des faibles doses de neutrons sur la survie cellulaire.

Premier paradoxe : De nombreuses publications [HIL.82], [WOR.96], [ELK.91] font état d'une augmentation majeure de l' EBR des neutrons avec la diminution de la dose (facteur variant de 3 à plus de 20). Ceci est une des premières anomalies qui a attiré l'attention de notre équipe.

Deuxième paradoxe : Les neutrons sont des particules de TEL élevé, elles sont donc beaucoup plus agressives que les photons sur les tumeurs mais provoquent en même temps des séquelles importantes sur les tissus sains. Ceci s'explique par le fait que les radiothérapeutes n'ont pas osé diminuer de façon excessive la dose par fraction en rapport avec les données radiobiologiques concernant les photons. Par prudence, ils sont restés du côté minimal de l'EBR et ont donc diminué les doses par fraction de 2 Gy photons à 1 Gy neutron, ce qui ne correspond qu'à une EBR de 2. Dans ces circonstances, il ne faut pas s'étonner que les effets délétères sur les tissus sains soient importants, ce qui a conduit malheureusement à la perte d'intérêt de la communauté radiothérapeutique pour l'irradiation neutronique. Par contre, les neutrons sont encore utilisés mais simplement comme surdosage à certaines tumeurs, dont on évoque, pour justifier cet usage, la radiorésistance aux photons. C'est ainsi que les neutrons sont employés dans le surdosage des tumeurs de la parotide, des sarcomes des membres et éventuellement des cancers de la prostate. Or, considérés sous un tout autre point de vue, les tumeurs précitées ont un autre point commun : il s'agit de leur accessibilité aisée à une radiothérapie qui épargne les tissus sains. Ceci est évident en ce qui concerne les sarcomes des membres et les tumeurs de la parotide. En ce qui concerne la prostate, elle est certes entourée d'organes sensibles, mais étant centrale par rapport au bassin, elle est accessible en multipliant les faisceaux d'irradiation dont elle est le centre de rotation. Cette accessibilité anatomique peut expliquer pourquoi les neutrons sont utilisés sur de telles tumeurs : elle permet en fait d'épargner les tissus sains.

Troisième paradoxe : Nous nous sommes posés la question de l'efficacité biologique des neutrons à beaucoup plus faibles doses. Notre hypothèse de travail était la suivante :

Existerait-il une grande efficacité des neutrons à très faibles doses ?

Un argument nous a laissé penser qu'il pourrait y avoir une hypersensibilité à faibles doses après une irradiation neutronique. En effet, de tels phénomènes avaient été mis en évidence pour des photons. Ces phénomènes particuliers ont été observés aux faibles doses pour des rayonnements X par P. Lambin, E.P. Malaise et M.C. Joiner [LAMB.94], [JOI.01].

Des cellules humaines de la lignée RT112 provenant d'un carcinome vésical ont été irradiées par des rayons X produits par une tension d'accélération de 240 kV avec un débit de dose de $0,18 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$ à des doses allant de 5 cGy à 5 Gy. La survie cellulaire a été déterminée à l'aide de la méthode DMIPS (Dynamic Microscopy Processing Scanner) comprenant un microscope capable d'identifier les cellules et d'enregistrer leur position dans les flacons de culture.

Pour les faibles doses, les auteurs ont mis en évidence une courbe de survie multiphasique avec une phase initiale de grande radiosensibilité suivie d'une rupture de pente entre 0,2 Gy et 0,6 Gy. Ce phénomène n'avait jamais été décrit auparavant.

Sur la courbe de survie cellulaire, on observe une cupule dans la zone comprise entre 0 et 1 Gy. Au-delà de 1 Gy, les courbes de survie sont très bien décrites par le modèle linéaire quadratique, par contre pour des doses inférieures à 1 Gy, on constate une augmentation de la sensibilité des cellules aux rayons X.

Les figures 8 et 9 ci-dessous montrent les courbes de survie obtenues.

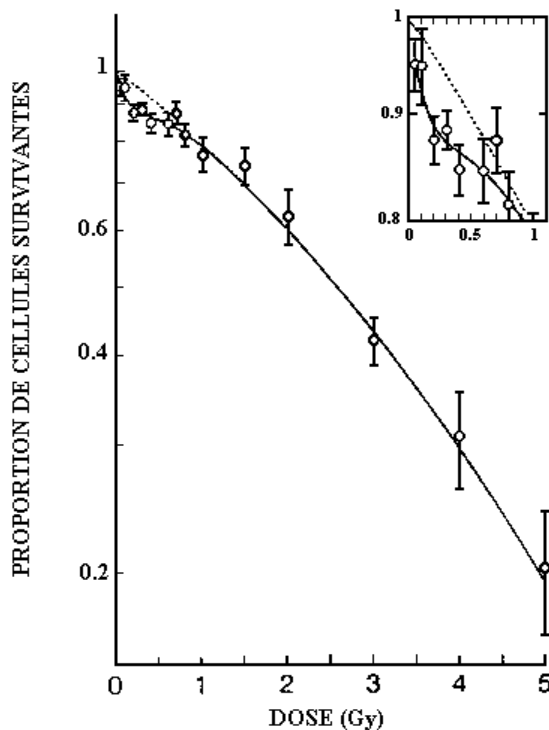


Figure 8 : *Modèle basé sur la réparation*

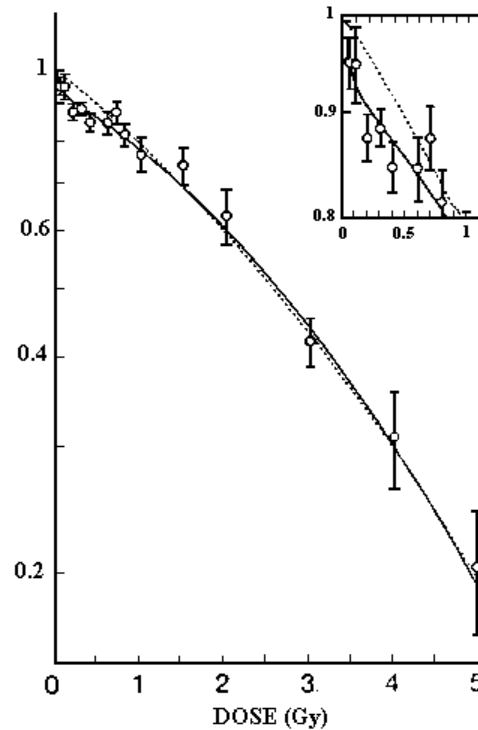


Figure 9 : *Modèle à deux populations*

Sur la figure 8, la courbe en trait plein est obtenue après lissage d'un modèle tenant compte de phénomènes de réparation. Sur la figure 9, la courbe en trait plein est obtenue après lissage d'un modèle à deux populations qui suppose que 9% des cellules sont hypersensibles à faibles doses. Dans les deux cas, une comparaison est réalisée avec le modèle linéaire-quadratique (ligne tiretée).

Lambin [LAM.98] a réalisé le même type d'expériences avec les neutrons et les rayons X sur la lignée cellulaire HT29 (cellules tumorales d'origine humaine radio-résistantes), ainsi que le montre la figure 10 ci-dessous.

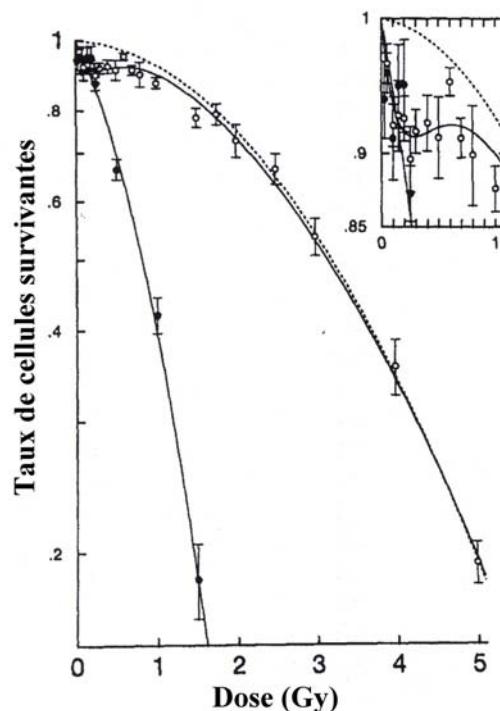


Figure 10 : Courbe de survie de la lignée HT29 aux neutrons (symboles pleins) et aux rayons X (symboles vides). Chaque point représente la moyenne de 4 expériences.

La courbe de survie après irradiation par des neutrons ne semble pas strictement exponentielle. Pour des doses comprises entre 0 et 0,5 Gy, aucune différence entre la survie en photon et la survie en neutron n'est observée. La divergence entre les deux courbes n'apparaît qu'à partir de 0,5 Gy. Ainsi, aucune hypersensibilité aux faibles doses de neutrons n'a été mise en évidence. La courbe de survie cellulaire en rayons X est du même type que celle observée par les auteurs précédents [LAM.94] ; par contre la courbe de survie pour les neutrons ne présente pas de cupule.

De plus, il a étudié six lignées cellulaires tumorales humaines, en vue d'analyser la corrélation entre le phénomène d'hypersensibilité et la radiosensibilité intrinsèque des cellules. Parmi les lignées cellulaires étudiées se trouvaient deux lignées cellulaires radiorésistantes (HT29 et RT112), deux lignées très radiosensibles (SW48 et HX142) et deux lignées intermédiaires (Be11 et MeWo), (cf.annexe1).

Le phénomène d'hypersensibilité est très visible sur les lignées radiorésistantes (pour des doses comprises entre 0 et 0,5 Gy), ce phénomène est moins visible sur les lignées moyennement résistantes et absent sur les lignées radiosensibles.

Dans l'hypothèse d'une hypersensibilité aux faibles doses de neutrons, l'augmentation de l'EBR lorsqu'on diminue la dose se justifie parfaitement. Les figures 11 et 12 suivantes illustrent cette hypothèse :

La figure 11 ci-dessous représente deux courbes de survie en coordonnées semi-logarithmiques :

- la courbe bleue est une courbe de survie « classique » aux neutrons c'est à dire une courbe de survie exponentielle telle qu'elle était décrite dans la littérature jusqu'à présent.
- la courbe rose est une courbe de survie « classique » aux photons c'est à dire une courbe de survie modélisée par le modèle linéaire-quadratique.

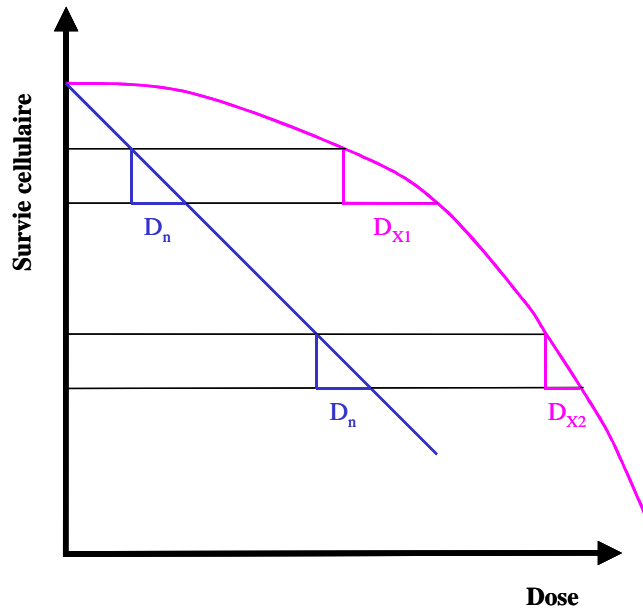


Figure 11 : Augmentation de l'EBR des neutrons aux faibles doses pour deux courbes de survie « classique » aux neutrons et aux photons

$$EBR = \frac{D_x}{D_n} \quad (28)$$

$$\frac{D_{x1}}{D_n} > \frac{D_{x2}}{D_n} \quad (29)$$

Cette dernière relation, montre bien que l'EBR des neutrons augmente quand les doses d'irradiation diminuent.

En s'appuyant sur les travaux récents publiés pour des irradiations en photons, nous pouvons alors faire l'hypothèse de l'existence d'une hypersensibilité aux faibles doses après irradiation neutronique. La figure 12 ci-dessous représente trois courbes de survie en coordonnées semi-logarithmiques qui illustrent cette hypothèse :

- la courbe bleue est une courbe de survie « classique » aux neutrons c'est à dire une courbe de survie exponentielle telle qu'elle était décrite dans la littérature jusqu'à présent.
- la courbe rose est une courbe de survie « classique » aux photons c'est à dire une courbe de survie modélisée par le modèle linéaire-quadratique.
- la courbe verte est une courbe de survie aux neutrons dans l'hypothèse où il existe une hypersensibilité aux faibles doses.

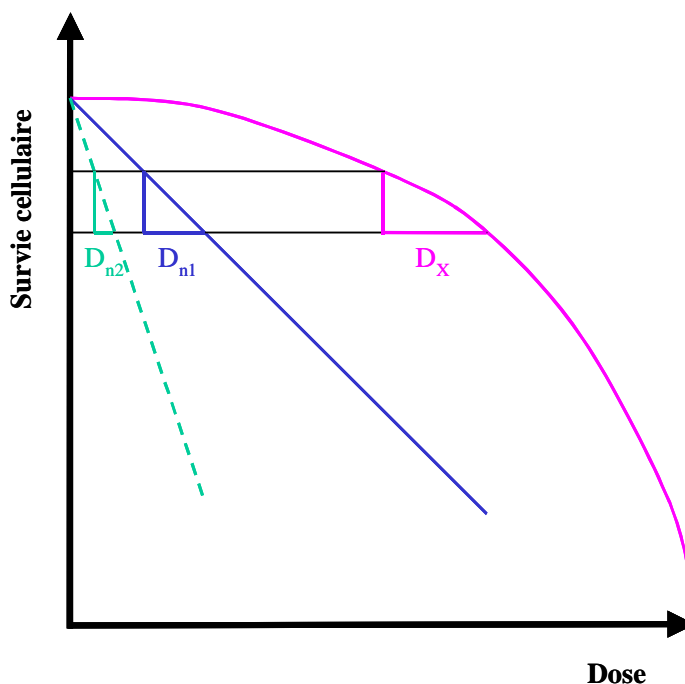


Figure 12 : *Augmentation de l'EBR des neutrons dans l'hypothèse d'une hypersensibilité des neutrons à faibles doses*

Dans ce cas, la dose D_{n1} est supérieure à la dose D_{n2} pour obtenir un même effet biologique. Ceci pourrait expliquer les grandes variations d'EBR aux faibles doses.

Compte tenu des divers résultats obtenus en photons, nous avons entrepris une étude d'irradiation neutronique de cellules connues pour leur radiorésistance à l'irradiation photonique classique. Ce sont des cellules d'un mélanome humain entretenues en lignée continue sous le nom de BEU à l'unité INSERM U484. Ce travail a nécessité de nombreuses expériences (plus de 50), pour mettre au point la gamme de doses intéressante et comparer les résultats obtenus avec ceux d'une irradiation classique en photons. Les doses d'irradiations (0 à 1 Gy) sont bien inférieures à celles utilisées par Lambin avec de multiples points entre 0 et 30 cGy. Nous décrivons dans le chapitre suivant les conditions expérimentales dans lesquelles ont été effectuées ces irradiations ainsi que les résultats obtenus.

Chapitre 2 :Expériences réalisées dans le cadre du laboratoire

2.1 Description des dispositifs expérimentaux

Des irradiations de cultures cellulaires par des neutrons rapides ont été réalisées au Laboratoire de Physique Corpusculaire (LPC) qui dispose d'un générateur délivrant des neutrons de 14 MeV à faible flux (3.10^8 n.s^{-1}) dans angle solide de 4π stéradians. Ce flux correspond à un débit de dose de l'ordre de 5 cGy.h^{-1} au niveau des cultures cellulaires ; dans la suite nous parlerons de « *faible débit de dose* ».

D'autres irradiations ont été effectuées à l'Etablissement Technique Central de l'Armement (ETCA) à Arcueil qui délivre un flux de neutrons de 14 MeV plus élevé, correspondant à un débit de dose environ 50 fois plus grand que le précédent ; nous parlerons alors de « *débit de dose modéré* ».

2.1.1 Le dispositif expérimental du LPC

Dans ce paragraphe nous décrivons le principe de fonctionnement du générateur de neutrons du LPC ainsi que le dispositif d'irradiation des cultures cellulaires.

2.1.1.1 Le générateur de neutrons de 14 MeV du LPC

Le générateur de neutrons est situé dans une casemate de béton qui satisfait aux règles de radioprotection. Un compteur à Hélium 3 utilisé comme moniteur fournit un taux de comptage proportionnel au flux de neutrons et permet ainsi de contrôler le flux neutronique pendant l'irradiation.

L'émission neutronique est produite dans un tube scellé (Module d'Emission Neutronique ou MEN) par une réaction de fusion entre les deux isotopes de l'hydrogène : le deutérium et le tritium. On obtient ainsi un noyau d'hélium et un neutron d'énergie cinétique de 14,1 MeV, d'après la réaction :



Le générateur du LPC est un générateur à faible flux de neutrons (3.10^8 n.s^{-1}) et émet dans un angle solide de 4π stéradians. Il comprend un tube scellé, une alimentation haute tension et un pupitre de commande. Celui-ci regroupe tous les modules permettant le pilotage du générateur ainsi que les organes de sécurité spécifiques à une telle installation.

Le MEN comprend un système assurant la création d'atomes de deutérium et de tritium sous forme de gaz et permettant leur diffusion à travers le tube. Ceux-ci sont ensuite ionisés dans une source d'ions Penning et accélérés jusqu'à la cible.

La production de neutrons est possible en mode continu ou en mode pulsé, avec une fréquence réglable.

La figure 13 représente la coupe transversale du générateur.

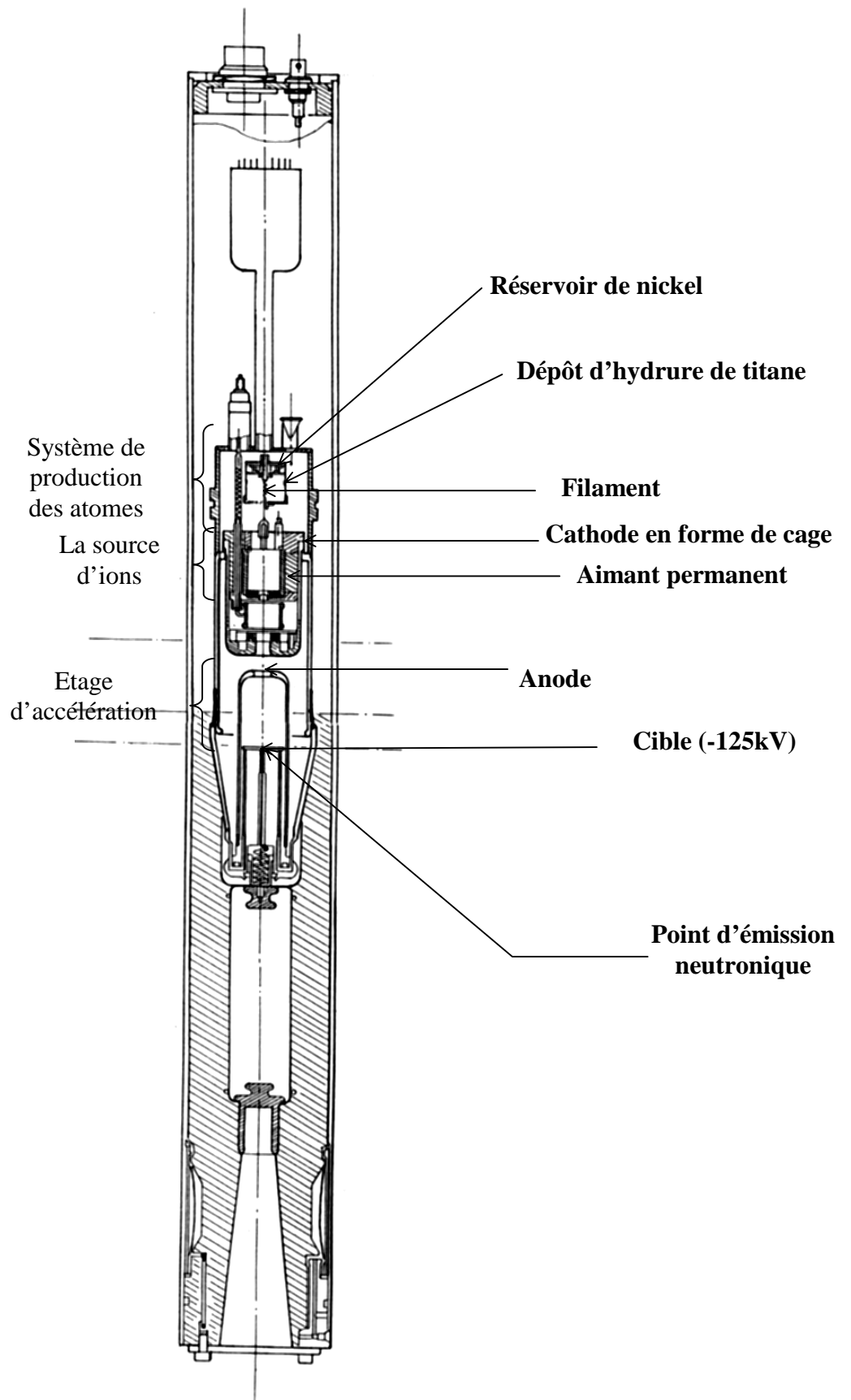


Figure 13 : Coupe transversale du générateur de neutrons

L'ensemble des caractéristiques du générateur ainsi que les coupes verticales et horizontales de la casemate d'irradiation sont présentées en annexe 2.

Nous allons maintenant étudier plus en détail les différentes parties du MEN et les étapes de la production des neutrons.

a. Le système de production des atomes

Les atomes de deutérium et de tritium sont produits dans un réservoir cylindrique en nickel, recouvert d'un dépôt d'hydruure de titane (dépôt contenant du deutériure et du tritiure). Le titane a pour propriété d'absorber à froid l'hydrogène et ses isotopes et de les libérer à chaud.

Un filament, placé suivant l'axe du cylindre, est parcouru par un courant de 3 ampères sous une tension de 1,5V (réglable de 0 à 5A ou de 0 à 3V). Essentiellement par rayonnement, le filament fait monter en température le titane qui libère ainsi des atomes de deutérium et de tritium. Ce gaz remplit ensuite tout le volume disponible du tube et en particulier la source d'ions. Lorsque le courant dans le filament est coupé, la température du réservoir de nickel redescend et le gaz de deutérium et de tritium est réabsorbé par le titane. Il est ainsi possible de régler la pression dans le tube en agissant sur le courant circulant dans le filament.

b. La source d'ions Penning

Elle est constituée par une cathode formant une sorte de cage autour de l'anode d'extraction des ions qui est portée au potentiel de 2 kV. La cathode, connectée à la masse, est percée d'un trou permettant la sortie des ions vers l'étage d'accélération.

A la mise sous tension de l'anode, les électrons émis par le métal de la cathode sont attirés par l'anode. Celle-ci est entourée de deux petits aimants permanents créant un champ parallèle à l'axe du tube et donnant ainsi aux électrons une trajectoire hélicoïdale autour de cet axe.

Les atomes de deutérium et de tritium présents dans le voisinage de l'anode sont ionisés par interaction coulombienne au passage du courant d'électrons ainsi créé. Les ions sont expulsés par les +2kV de l'anode vers l'étage d'accélération.

Les électrons arrachés aux atomes de gaz lors de l'ionisation contribuent à augmenter le courant d'électrons oscillants, une partie étant absorbée par l'anode.

L'existence du champ magnétique, de l'ordre de 500 Gauss, permet un bon fonctionnement du générateur jusqu'à une pression faible du gaz ($\approx 10^{-6}$ torr) c'est à dire lorsque la densité d'ions est faible. En effet, le parcours en hélice des électrons, plus long qu'un parcours en ligne droite améliore le rendement d'ionisation des atomes.

Avant d'entrer dans l'étage d'accélération (≈ 125 kV), le courant de décharge arrive sous la forme d'un faisceau étroit et divergent.

Pour fonctionner en mode pulsé et générer des paquets de neutrons, seule la tension d'extraction de la source d'ions est pulsée. Pour l'irradiation des cultures cellulaires, nous fonctionnons exclusivement en mode continu.

c. La cible

La cible est formée d'une couche de titane d'un micromètre d'épaisseur environ, évaporée sur une base d'argent. Lors de la première mise en route du générateur, les premiers ions sont absorbés par la cible de titane qui va être très rapidement saturée en atomes de deutérium et de tritium. On obtient alors dans la cible un nombre d'atomes qui reste pratiquement constant, même après un arrêt prolongé du tube. Ainsi, la cible utilisée est une cible auto-régénérée ("self loading target"), elle a donc une durée de vie plus longue (≥ 1000 heures). Toutefois cette durée de vie est limitée à cause de l'épuisement de la réserve de tritium.

Pour cette raison, nous avons du remplacer le générateur installé en 1992, par un générateur du même type (même énergie de neutrons). Nous serons donc amenées à réaliser des mesures permettant de préciser la nouvelle valeur du flux ainsi que la dosimétrie. Ce nouveau générateur est associé à une électronique de pilotage plus performante, permettant une plus grande stabilité de fonctionnement.

La cible forme la cathode de l'étage d'accélération. Elle est portée à un potentiel négatif réglable de 0 à -125 kV. L'optique d'entrée est une anode trouée connectée à la masse.

Lors du fonctionnement, les ions deutérium et tritium qui arrivent sur la cible induisent les réactions $D(D, n)T$ et $T(D, n)\alpha$ productrices de neutrons.

La réaction principale est la suivante :



Ainsi, les neutrons produits emportent une énergie de 14,1 MeV et les particules α associées ont une énergie de 3,7 MeV.

L'émission neutronique peut être considérée comme mono-énergétique car la quasi-totalité des neutrons sont produits par la réaction $T(D, n)\alpha$ et emportent une énergie de 14,1 MeV plus une partie de l'énergie d'accélération des deutons (0,125 MeV). Moins de 0,5% des neutrons sont produits par la réaction $D(D, n)T$; ces neutrons sont émis avec une énergie de 2,4 MeV.

2.1.1.2 Le détecteur à ${}^3\text{He}$

Le détecteur à ${}^3\text{He}$ est utilisé pour le monitoring du générateur. C'est une chambre d'ionisation, sensible aux neutrons thermiques (section efficace importante de l'ordre de 4000 barns pour les neutrons thermiques). C'est pourquoi les neutrons de 14 MeV sont thermalisés par une sphère modératrice de polyéthylène de 25 cm de diamètre qui enveloppe la chambre d'ionisation. Ce détecteur fournit un nombre d'impulsions par unité de temps, ce nombre d'impulsions est proportionnel au flux de neutrons. Il permet simplement le monitoring et le contrôle du générateur durant les expériences mais ne fournit pas une valeur absolue du flux.

2.1.1.3 Les cultures cellulaires

Le tube étant vertical, les flacons où sont cultivées les cellules sont disposés au-dessus du plan horizontal contenant la source de neutrons car c'est dans cette région que l'on a une bonne isotropie du rayonnement. D'autre part, les flacons sont inclinés de telle sorte que leurs parois soient perpendiculaires au flux de neutrons, ainsi toute la surface du flacon sera irradiée approximativement avec la même dose.

L'expérience biologique consiste à irradier des cellules de mélanome à faible dose et faible débit de dose ($\approx 5 \text{ cGy.h}^{-1}$). Celles-ci sont adhérentes à une des parois en PMMA (Polyméthacrylate de méthyle) de chaque flacon.

La mesure de la dose reçue est faite à l'aide de diodes P.I.N. Les défauts créés par les neutrons à l'intérieur de la diode modifient sa conductivité donc le courant inverse ; cette variation peut être mesurée à l'aide d'un appareil préalablement calibré. Pour toutes les irradiations, le tube générateur de neutrons est entouré au voisinage de la cible d'une feuille de plomb d'épaisseur 1 mm afin d'éliminer les X et γ de faible énergie ($< 100 \text{ keV}$).

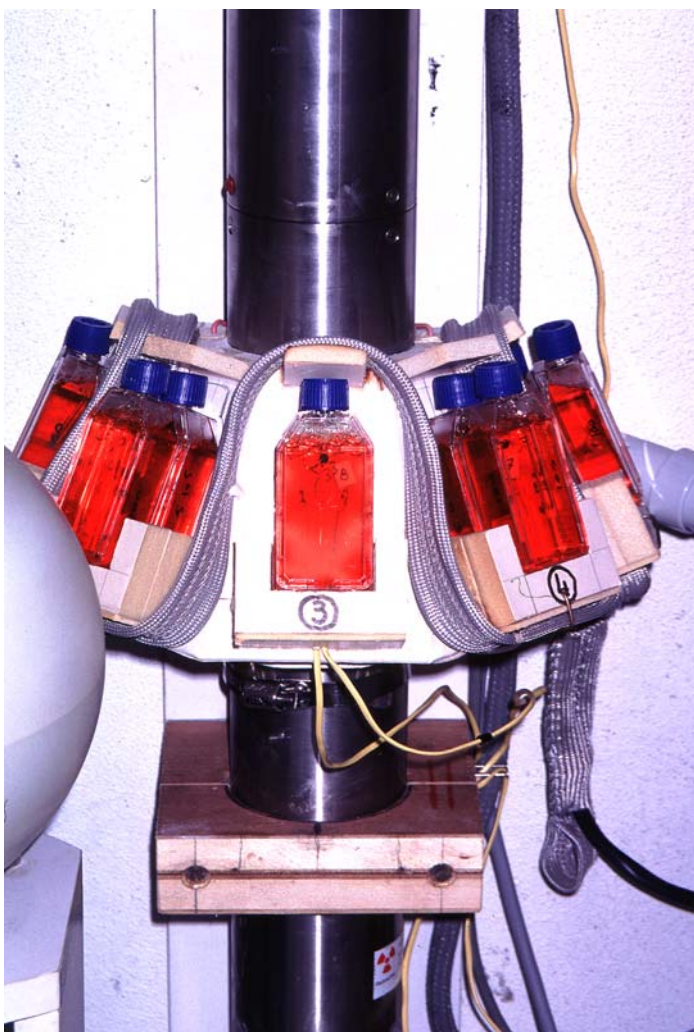
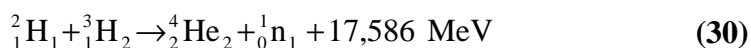


Figure 14 :Dispositif expérimental ;
flacons de culture cellulaire sur leur
support placé sur le générateur de
neutrons

2.1.2 Le dispositif expérimental de l'ETCA

Dans ce cas, les irradiations ont été effectuées sur un accélérateur de deutons de 400 kV. Les deutons interagissent avec une cible tritiée, les neutrons sont produits par la même réaction que celle décrite précédemment pour le générateur du LPC :



Le flux de neutrons incidents maximal est de l'ordre de 5.10^{11} neutrons dans un angle solide de 4π stéradians. Lors des irradiations effectuées, les cultures cellulaires sont exposées à une dose 50 fois plus élevée qu'au LPC (débit de dose dit modéré). Les flacons de culture sont placés en arc de cercle à 20 cm de la source comme le montre la figure 15, permettant ainsi d'obtenir un flux homogène de neutrons au niveau des flacons. Le contrôle de la dose est effectué à l'aide d'une chambre à fission préalablement étalonnée et de diodes au silicium. Les flacons de cultures sont entourés d'une feuille de plomb d'épaisseur 1 mm, permettant d'éliminer les X et γ de faible énergie (< 100 keV).

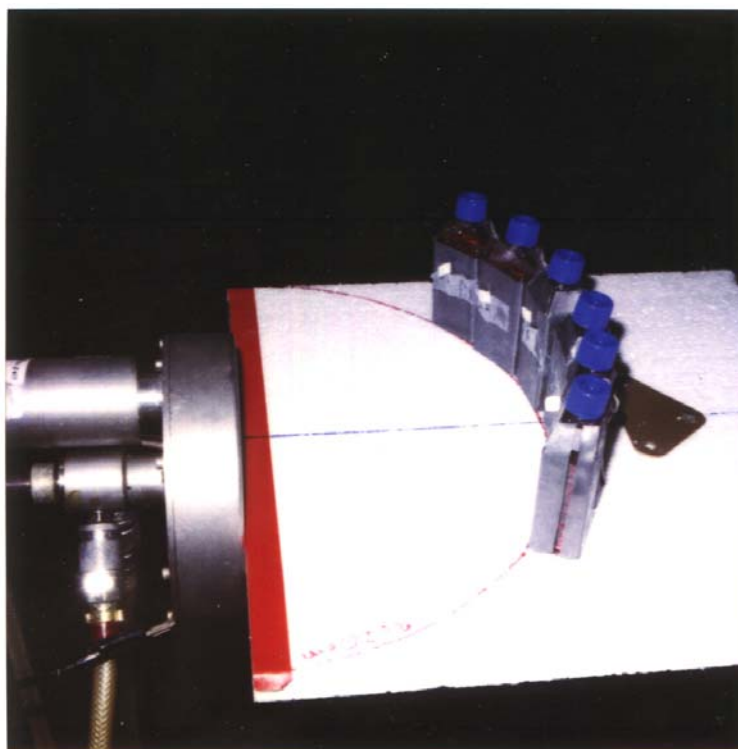


Figure 15 : Dispositif expérimental de l'ETCA

2.2 Résultats obtenus en neutrons à faibles doses en fonction du débit de dose

La figure 16 représente les courbes de survie pour des cellules de mélanome après irradiation par des rayons X (3 Gy.min^{-1}) et par des neutrons de 14 MeV à faible débit de dose (LPC, 5 cGy.h^{-1}).

La figure 17 représente les courbes de survie pour des cellules de mélanome après irradiation par des neutrons à faible débit de dose (LPC, 5 cGy.h^{-1}) et à débit de dose modéré (ETCA, 240 cGy.h^{-1}).

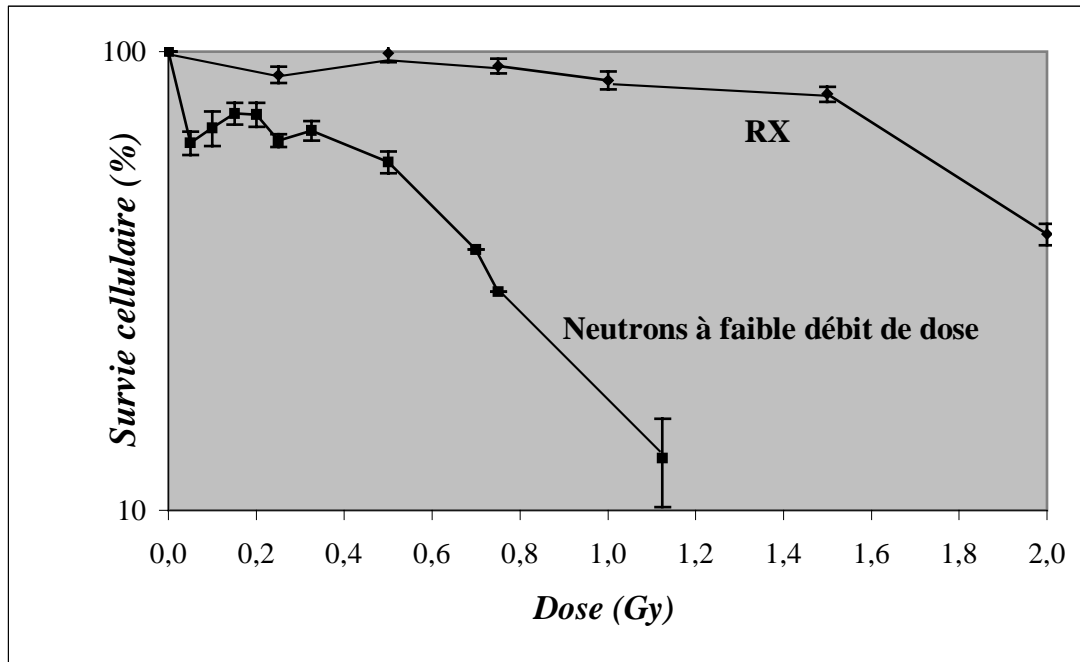


Figure 16 : Courbes de survie obtenues après irradiation par rayons X et neutrons à faible débit de dose

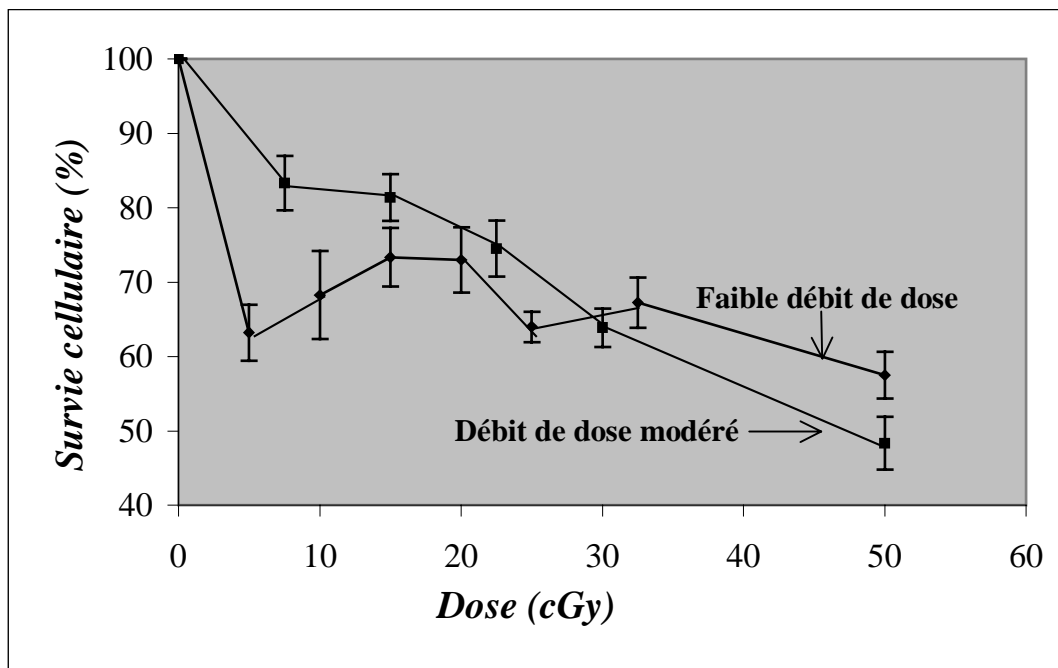


Figure 17 : Courbes de survie obtenues après irradiation des neutrons à faible débit de dose et débit de dose modéré

Ces résultats ont déjà fait l'objet de plusieurs présentations [DIO.97], [DIO.99], [ALA.97], [ALA.99] et publication [DIO.00], aussi nous rappellerons simplement les faits essentiels :

Sur la figure 16, à faible dose (< 1 Gy) et faible débit de dose (5 cGy.h^{-1}), la courbe de survie présente une décroissance rapide de la survie de 0 à 5 cGy indiquant une hypersensibilité aux faibles doses. En effet, la survie est de 65% à 5 cGy. Au-delà, on observe un ensemble de points que l'on peut statistiquement assimiler à un plateau entre 5 cGy et 32,5 cGy. Dans cette partie de la courbe de survie, l'EBR peut varier de 5 à 35. Au-dessus de 30 cGy, on observe de nouveau une décroissance quasi exponentielle. Ce phénomène est observé pour la première fois avec des neutrons et a fait l'objet d'une publication dans Radiation Research [DIO.00]. Sur la même figure est reportée la courbe de survie obtenue après irradiation par des rayons γ , laquelle suit une loi linéaire quadratique du type $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$, où $\alpha = 0,152$ et $\beta = 0,068$. Le rapport α/β est faible (2,25) ce qui indique que ces cellules sont radiorésistantes.

Remarquons que l'effet biologique des neutrons apparaît beaucoup plus important que celui des photons sur cette lignée cellulaire. Ceci peut qualitativement s'expliquer par le fait que lors de leurs interactions, les neutrons produisent des particules chargées fortement ionisantes. D'autre part se pose la question de la détermination de l'Efficacité Biologique Relative (EBR) des neutrons à faible dose et faible débit de dose, notamment dans la région du plateau. En effet, dans cette région, l'EBR varie de 5 à 35 comme le montre la figure 18. Ceci permet peut-être d'expliquer les différentes controverses et résultats contradictoires de la littérature concernant l'Efficacité Biologique Relative (EBR).

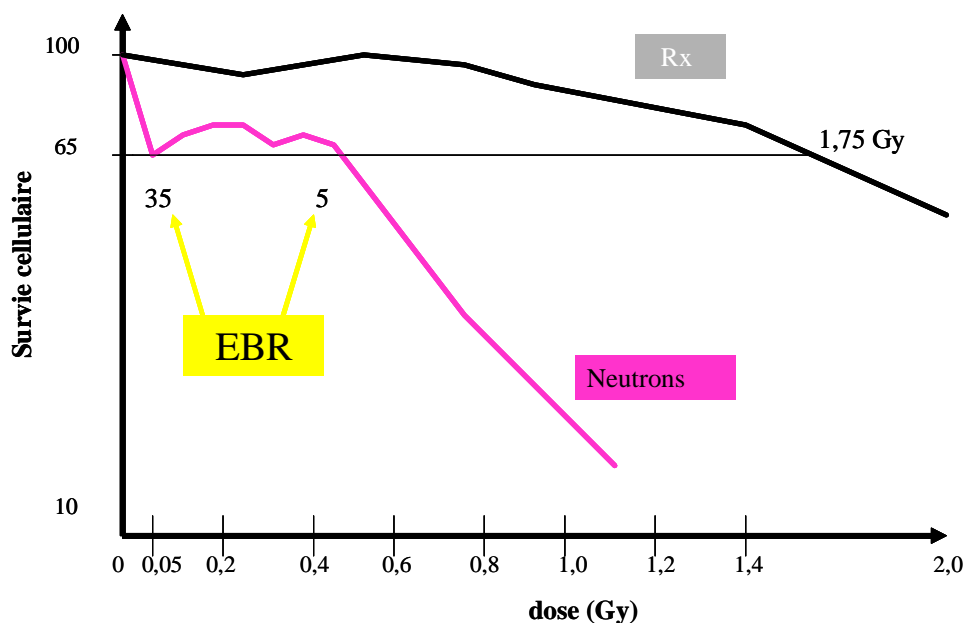


Figure 18 : Variation de l'EBR dans la région du plateau de la courbe de survie obtenue après irradiation par des neutrons à faibles doses et faible débit de dose

Des études sur les aberrations chromosomiques ont montré des caractéristiques similaires : augmentation du nombre d'aberrations suivies d'un taux à peu près constant dans une gamme de dose correspondant au plateau de la courbe de survie (cf. figure 19).

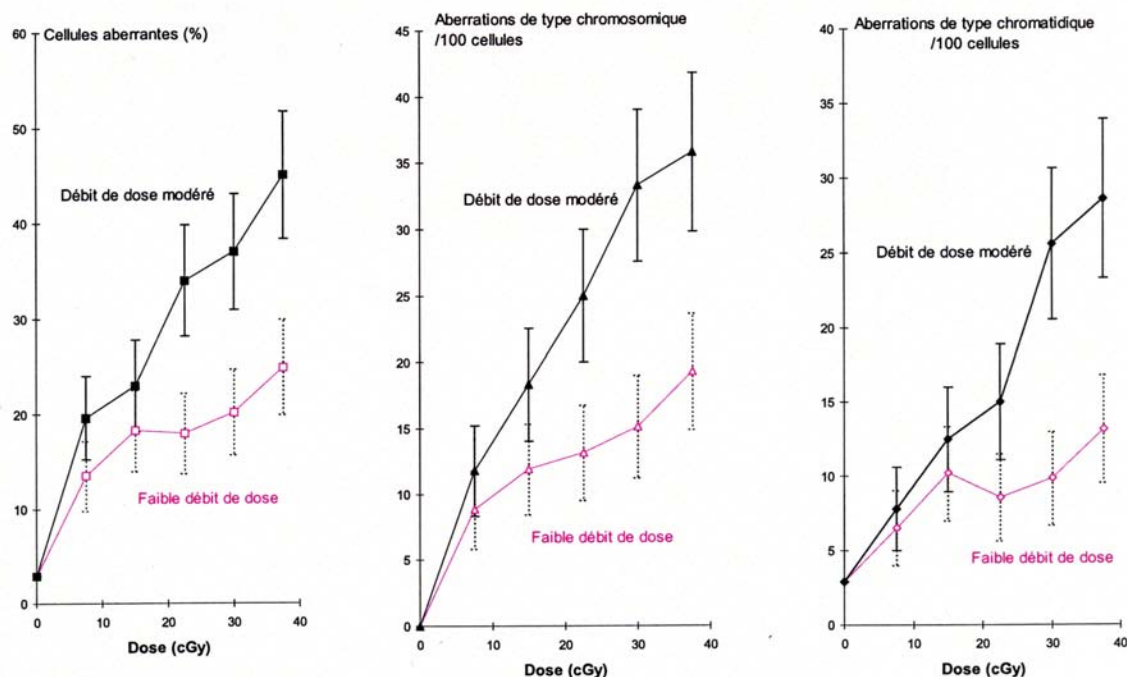


Figure 19 : Courbes montrant le taux de cellules aberrantes, les aberrations chromosomiques et les aberrations chromatidiques en fonction de la dose

La technique de mesure des aberrations chromosomiques nécessite que les cellules irradiées entrent en mitose. De ce fait, toute mort cellulaire survenant avant la mitose n'est pas décelée par cette technique. Cela explique qu'à 5 cGy il n'y ait pas d'excès d'aberrations chromosomiques avec le faible débit de dose par rapport au débit de dose modéré. Ce qui laisse supposer que la mesure de la survie cellulaire à 5 cGy décèle un phénomène intervenant avant que la cellule soit entrée en mitose. D'autre part les deux techniques sont totalement différentes, la survie cellulaire est étudiée à partir de cellule isolées dans le flacon de culture alors que l'étude des aberrations chromosomiques nécessite un nombre beaucoup plus grand de cellules, il peut donc exister des phénomènes de coopération cellulaire. Par contre, ce qui est fondamental dans ces expériences est de constater qu'il existe une constance des aberrations chromosomiques à faible débit de dose, dans la gamme de dose correspondant au plateau de la courbe de survie. Nous pouvons donc supposer que l'étalement de l'irradiation permet à la cellule d'effectuer des réparations chromosomiques.

Ces deux méthodes d'analyse différentes : courbe de survie cellulaire et étude des aberrations chromosomiques donnent des résultats très concordants et confortent la validité des résultats obtenus. Il est à noter que cette forme de courbe n'est pas observée dans le cas de débits de dose plus élevés (ordre de 2,4 Gy.h⁻¹) tel que le montre la figure 17.

Ainsi la courbe de survie obtenue ne peut pas être décrite par une simple loi linéaire quadratique aux faibles doses ni par une décroissance quasi exponentielle telle qu'elle est observée aux doses modérées.

D'autre part Böhrnsen, Weber et Scholz [BÖH.02] viennent de publier des résultats montrant une forme de courbe de survie cellulaire semblable à celle constatée pour les neutrons en utilisant des ions de ¹²C de 100 MeV/u ainsi que nous le montrons sur la figure 20. Ceci est en parfait accord avec nos résultats, ce qui conforte les résultats avec les neutrons. Nous pouvons en conclure que l'hypersensibilité est bien une réalité qui pourrait être universelle car elle a

été retrouvée avec plusieurs types de rayonnements et différents types de cellules, elle ne provient donc pas d'un artéfact expérimental.

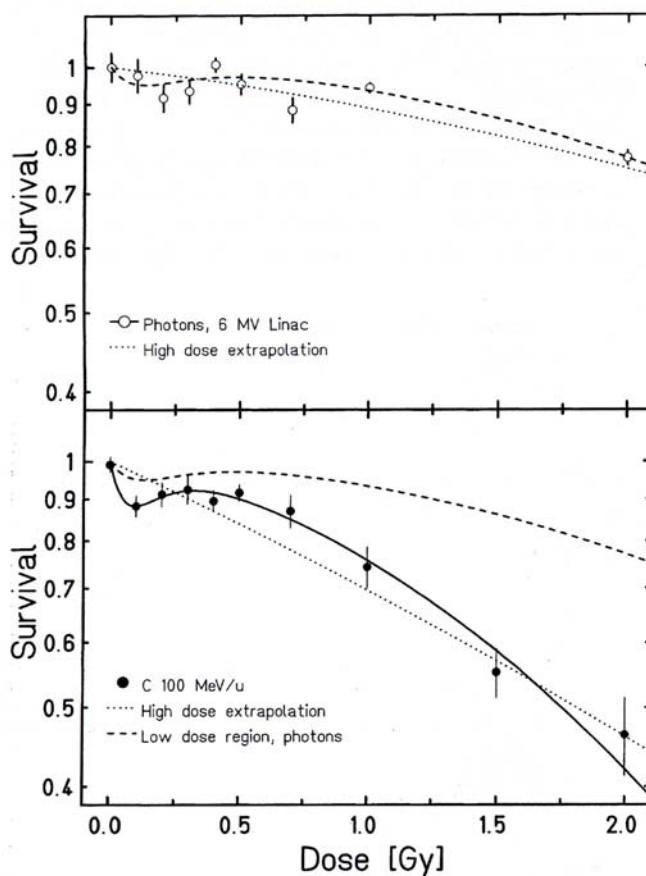


Figure 20 : *Courbes de survie cellulaire obtenues après irradiation par de photons et des ions carbone*

La figure 20 ci-dessus [BÖH.02], montre les résultats obtenus après irradiation de cellules V79 (cellules immortalisées de hamster chinois) à la fois par des photons et des ions de Carbone. Les photons ont une énergie de 6 MV et proviennent d'un accélérateur linéaire d'électrons (débit de dose : $2 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$). L'énergie des ions de Carbone est de 100 MeV/u.

La courbe de survie obtenue après irradiation par des photons de 6 MV est en accord avec les données reportées dans la littérature [MAR.96], [LAMB.94]. L'hypersensibilité observée pour une irradiation par des ions carbone de 100 A.MeV apparaît comme un phénomène nouveau avec les ions lourds.

Comme nous l'avons dit, les résultats de l'équipe de Darmstadt sont d'un grand intérêt car ils corroborent nos travaux ce qui est certes valorisant, mais surtout rassurant. Par ailleurs, la découverte de processus identiques à très faibles doses d'ions carbone et de neutrons laissent penser que des mécanismes physiques et biologiques identiques président à ces phénomènes. Ainsi l'objectif à terme de notre collaboration entre physiciens et biologistes est d'identifier les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette hypersensibilité inattendue aux faibles doses en comparant les irradiations par neutrons et par photons.

- S'agit-il d'un phénomène dû au déclenchement de mécanismes de réparation cellulaire au-dessus d'un certain seuil d'irradiation ?

- Pouvons-nous expliquer cette hypersensibilité par des phénomènes d'apoptose, c'est-à-dire une mort cellulaire programmée. La mort cellulaire programmée fait partie intégrante de la physiologie normale d'un organisme. Ainsi au cours des nombreuses mitoses et différenciations cellulaires, il est en permanence nécessaire d'éliminer les cellules superflues ou potentiellement dangereuses. Ce phénomène d'élimination sélective des cellules est réalisé par un processus appelé **APOPTOSE** (le nom apoptose fait référence à la chute programmée des feuilles à l'automne; *apo* pour éloignement et *ptose* pour chute). La notion d'apoptose a été introduite pour désigner une forme de mort cellulaire totalement différente de la nécrose, tant d'un point de vue morphologique que biochimique.

- Cette hypersensibilité est-elle due à des lésions membranaires, à des cassures de l'ADN ?

Ainsi sur le plan biologique, de nombreuses questions restent actuellement non résolues :

- Existe-il ou non un effet biologique seuil aux faibles doses ?
- Existe-il des effets cellulaires différents selon le débit de dose ?
- Cette hypersensibilité aux faibles doses est-elle dépendante du type cellulaire, de l'espèce, du type tumoral ?

Nous n'avons pour l'instant pas de réponse à ces nombreuses questions. Afin d'explorer tous les chemins possibles nous avons entrepris d'élaborer un code de simulation Monte Carlo décrivant l'interaction de neutrons avec le milieu biologique et plus particulièrement avec une cellule isolée. Ce code nous fournit de nombreuses informations : le nombre, la nature et l'énergie des particules chargées de recul pénétrant dans la cellule, le nombre d'interactions directes d'un neutron dans la cellule, les électrons d'ionisation produits au voisinage des traces. Grâce à une collaboration avec l'équipe du Professeur J.P. Jay-Gerin de l'Université de Sherbrooke à Montréal, nous pouvons aborder l'étude du rendement des espèces primaires produites dans le milieu cellulaire.

Avant de décrire ce code de simulation (cf. chapitre 5), nous allons aborder dans le chapitre suivant les mesures de dosimétrie et de fluence qui ont été réalisées auprès du générateur de neutrons.

En effet, les expérimentations décrites ci-dessus nécessitent une connaissance précise de la fluence neutronique et de la dose au niveau des cultures cellulaires. Pour mesurer la fluence, nous avons utilisé une technique d'activation neutronique. Le débit de dose a été obtenu par une série de mesures expérimentales que nous décrivons dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 : Mesures de dose et de débit de fluence

Ces mesures sont rendues nécessaires car l'établissement des courbes de survie nécessite la connaissance de la dose physique délivrée au niveau des cultures cellulaires durant les expériences d'irradiation. En effet, durant les irradiations la seule information instantanée dont nous disposons est un comptage fourni par le détecteur à ^3He , proportionnel au nombre de neutrons délivrés par le générateur c'est à dire le débit de fluence. Enfin la seule donnée disponible à l'origine est la valeur du flux donnée par le constructeur du tube à savoir 3.10^8 neutron. s^{-1} dans un angle solide de 4π stéradians.

L'ensemble des mesures de dose et de débit de fluence peut se résumer suivant trois points :

- mesures préliminaires de dose dans la casemate d'irradiation
- mesures de dose à l'aide de diodes au silicium
- mesures de débit de fluence par activation neutronique

3.1 Mesures préliminaires de dose dans la casemate d'irradiation

Des mesures de dosimétrie ont été effectuées en janvier 1995 en collaboration avec une équipe de l'ETCA. Le but de ces mesures était d'évaluer la contribution des doses X et γ par rapport à la dose neutron. En effet, l'exiguïté de la casemate pourrait être à l'origine d'une composante X et γ importante, laquelle pourrait masquer les effets des neutrons lors des expériences d'irradiation.

Ces mesures ont posé un certain nombre de problèmes : en effet, lorsqu'on effectue des mesures de dosimétrie en milieu mixte neutron gamma, la mesure de la composante gamma pose plus de problèmes que celle de la composante neutron. Ceci peut paraître surprenant dans la mesure où les techniques de dosimétrie neutron sont plus récentes et le choix des types de dosimètres plus limité. Or paradoxalement, c'est la mesure de la composante gamma qui réserve le plus de surprises, surtout lorsque l'on opère en milieu fortement modérateur pour les neutrons (cas de notre casemate de très faible volume) : dans ce cas, il peut y avoir création d'une forte composante gamma secondaire due à la capture radiative des neutrons, et ces derniers interagissent également avec l'eau contenue dans les flacons de culture.

Plusieurs tests ont été effectués avec divers détecteurs afin de déterminer la contribution des composantes gamma et neutron. Ces divers détecteurs avaient été préalablement étalonnés.

3.1.1 Utilisation des chambres d'ionisation équivalent tissu

Pour ces chambres, les parois sont constituées de matériau composite (Téflon-carbone ou matériau équivalent tissu du type A150). Le gaz de remplissage est un gaz équivalent tissu, mélange de CH₄ (65%), de CO₂ (32%), et de N₂ (3%). Avec cette chambre équivalent tissu, on mesure une dose neutron et une dose gamma cumulée.

Pour la mesure de la dose gamma seule en rayonnement mixte, il est préférable d'utiliser des matériaux d'enveloppe peu activables : aluminium ou mieux magnésium. C'est ainsi que l'on a réalisé une mesure avec une chambre à paroi d'aluminium remplie d'argon pour obtenir une dose gamma. La dose neutron s'obtient par différence entre les deux mesures.

3.1.2 Test avec un compteur Geiger Muller

On mesure les doses gamma et neutron cumulées. Le nombre d'impulsions recueillies sur l'anode permet d'accéder au nombre de particules qui pénètrent dans le volume sensible du compteur.

Un deuxième test a été fait avec le compteur Geiger Muller en ajoutant un capuchon de lithium qui est très sensible aux neutrons thermiques. Ces derniers sont alors arrêtés, sans émettre de gamma car le lithium se désintègre au cours de l'absorption des thermiques en donnant des particules chargées très peu énergétiques. Dans ces conditions, on ne mesure que les gammas et les neutrons de grande énergie.

3.1.3 Tests de spectrométrie gamma avec un détecteur à scintillations BGO (Bi₄Ge₃O₁₂)

Nous avons pu réaliser une spectrométrie photons à l'intérieur de la casemate. Ces expériences ont nécessité un fonctionnement à flux très réduit du générateur de neutrons (afin de ne pas saturer le détecteur au germanate de bismuth (BGO) employé) et elles ont été effectuées sans la présence des flacons de culture. Ces mesures sont néanmoins suffisantes pour avoir une idée des énergies des photons produits. Nous fournirons des explications plus détaillées dans le chapitre 4 consacré à la spectrométrie.

3.1.4 Spectrométrie neutron

Cette dernière n'a pu être effectuée expérimentalement mais une évaluation a été réalisée par une simulation décrite dans le chapitre 4 consacré au code MCNP4C.

3.1.5 Résultats des mesures

Dans les conditions expérimentales auxquelles on travaillait (ordre de 4.10^5 cps/30s sur le moniteur ^3He) et avec une protection autour du générateur de 1 mm de plomb nous avons obtenu les valeurs suivantes :

- Neutrons : **4,5 cGy/h \pm 10%** à 7,5 cm de la paroi du tube générateur soit 12,5 cm du point source

- X et gamma : **0,4 cGy/h \pm 30%** à 7,5 cm de la paroi du tube générateur soit 12,5 cm du point source

En ce qui concerne l'incertitude, on peut estimer à moins de 10% l'incertitude sur la dose neutron. Par contre, l'incertitude sur la dose gamma est plus élevée et peut aller jusqu'à 30%. Finalement, ces résultats préliminaires nous ont amenés à conclure que la contamination X et gamma était relativement faible par rapport à la dose neutron (ordre de 10%), et qu'une grande partie de cette contamination était due à des gammas de faibles énergies (≤ 100 keV), qui sont éliminés en grande partie par le blindage de plomb.

Remarquons que ces mesures n'ont pas été réalisées dans les véritables conditions d'irradiation des cellules vivantes (Absence de support, pas de flacons de culture...). Il s'agissait d'une première approche destinée à étudier la faisabilité des expériences d'irradiation à l'intérieur de la casemate.

3.1.6 Mesure de dose à l'aide des diodes au silicium

Au cours de nos expériences d'irradiation de cellules, il est nécessaire de connaître avec précision la dose délivrée au niveau des cultures cellulaires. Or l'emploi de détecteurs tels que des compteurs Geiger Muller ou des chambres d'ionisations n'est pas adapté à notre dispositif expérimental pour lequel nous désirons des mesures très localisées, au voisinage immédiat des cultures cellulaires.

Aussi avons nous réalisé les mesures de dose à l'aide de diodes P.I.N commercialisées par la société FIMEL. Les composants de type diodes PIN sont reconnus comme étant les meilleurs dosimètres neutron en champ mixte gamma-neutron étant donnée leur insensibilité au rayonnement gamma. Ce sont des jonctions PN comprenant une région intrinsèque située de part et d'autre de la jonction et qui constitue la partie sensible du détecteur. Lors de l'irradiation par des neutrons d'une jonction PIN au silicium, des atomes de la zone intrinsèque sont déplacés à la suite d'interaction avec les neutrons et il y a création de défauts dans le matériau. Les paramètres électriques de la diode sont alors modifiés et plus particulièrement sa résistivité. Pour évaluer la dose déposée dans la diode nous mesurons donc une chute de tension grâce à un appareil préalablement calibré. Ces diodes ont l'avantage d'être de très petite taille, et peuvent ainsi être placées à proximité immédiate des cultures cellulaires. Par contre, nous connaissons très mal la précision des ces diodes pour des irradiations à très faible dose (≤ 10 cGy) : les diodes surestimeraient la dose.

Nous avons étudié le comportement des diodes à faibles doses et nous avons pu montrer que leur réponse reste bien linéaire en fonction du temps d'irradiation même pour des doses inférieures ou de l'ordre de 5 cGy.(cf. figure 21)

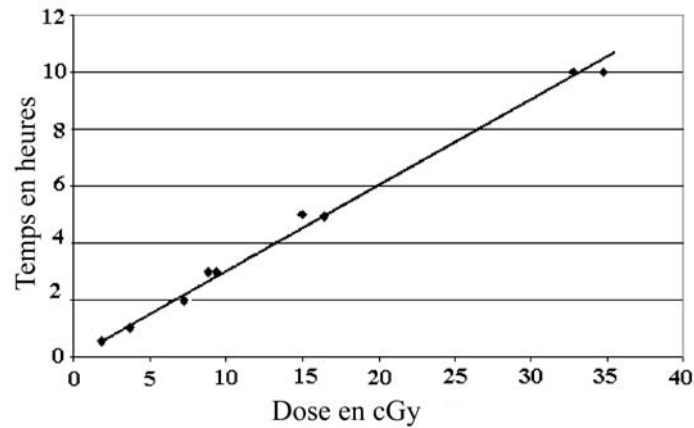


Figure 21 : Dose en fonction du temps d'irradiation pour des diodes au silicium

Une étude du fading (affaiblissement du signal au cours du temps après irradiation) a été réalisée sur les diodes utilisées (type SI2) [SER.95]. Des diodes irradiées à faibles doses (de 0,2 Gy à 0,95 Gy) ont été lues à différentes périodes après irradiation. La figure 22 montre les résultats obtenus.

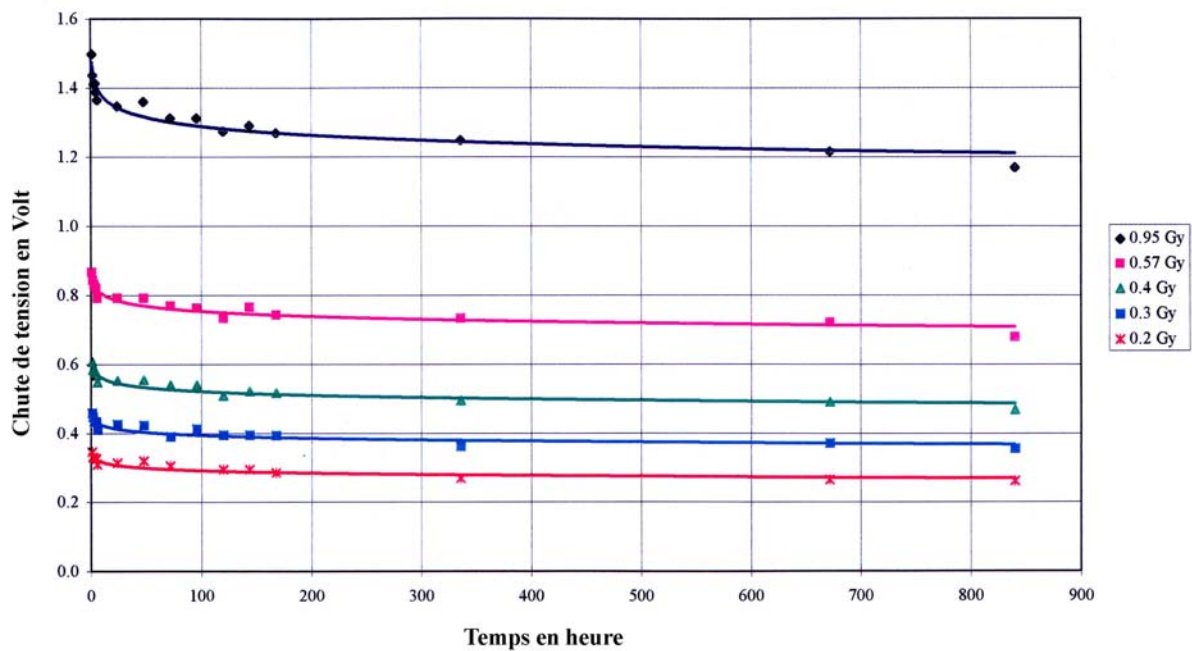


Figure 22 : Fading des diodes SI2 irradiées à faibles doses

La perte d'information ne dépend ni de la sensibilité des détecteurs ni de la dose qu'ils ont reçue. D'après cette étude, on remarque qu'à partir du septième jour, la progression du fading diminue, c'est pourquoi nous avons choisi de lire nos diodes sept jours après irradiation.

3.2 Mesure du débit de fluence par activation neutronique

Des mesures de débit de fluence par activation d'une feuille d'or ont été effectuées au laboratoire. En effet, la connaissance précise du débit de fluence neutronique au niveau des cultures cellulaires est utile pour plusieurs raisons. Tout d'abord, c'est une donnée nécessaire à notre programme de simulation qui utilise comme donnée d'entrée un nombre de neutrons incidents. Ensuite, ces mesures expérimentales nous ont permis de comparer nos résultats avec la valeur théorique du flux fournie par le constructeur.

Pour notre étude, nous avons choisi d'activer deux métaux différents : de l'or (^{197}Au) de haute pureté (99,99% d' ^{197}Au) et du cuivre (composé de 69% de ^{63}Cu et 31% de ^{65}Cu).

Tous les échantillons irradiés sont ensuite analysés au laboratoire dans un spectromètre gamma type Germanium Haute Pureté (Ge(HP)).

Le détecteur germanium utilisé est de type puits de marque CANBERRA. La partie active est un cristal de germanium extrêmement pur. Elle est délimitée par un contact de type p d'environ 0,3 mm d'épaisseur qui forme la paroi interne du puits, et par un contact de type n (Lithium diffusé) d'environ 0,5 mm d'épaisseur entourant le cristal. C'est une diode dont la zone intrinsèque est dépeuplée grâce à un courant inverse.

Un gamma interagissant dans cette zone de déplétion, libère des porteurs de charges qui seront collectés par les électrodes sous l'effet du champ électrique imposé. Le détecteur est protégé par une enveloppe de 0,5 mm d'épaisseur composée par un alliage spécial équivalent à de l'aluminium. Le vide existant entre cette enveloppe et le détecteur assure l'isolation thermique.

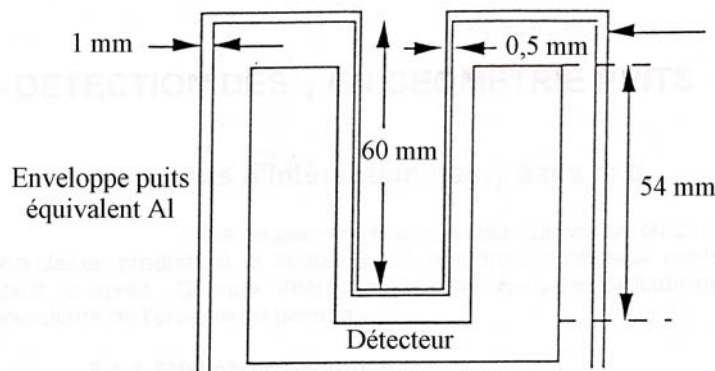


Figure 23 : Schéma du détecteur Germanium type puits



Figure 24 : Photo du spectromètre Ge(HP) dans son blindage de plomb bas bruit de fond

La charge collectée par le détecteur est convertie par le préamplificateur en une impulsion électrique proportionnelle à l'énergie déposée, mise en forme et amplifiée. Le signal recueilli à la sortie de l'amplificateur est transmis à une carte d'acquisition. Cette dernière est pilotée par un logiciel qui classe les impulsions suivant leur amplitude, c'est à dire suivant l'énergie déposée par les gammas dans le détecteur, dans un ensemble de 4096 canaux. On obtient un spectre gamma représentant, en abscisse le numéro de canal (proportionnel à l'énergie) et en ordonnée le nombre d'impulsions comptées dans chaque canal.

3.2.1 Choix de l' ^{197}Au

Le choix de l' ^{197}Au s'est fait après une étude sur les réactions nucléaires possibles avec les neutrons de 14 MeV et les neutrons thermiques ainsi qu'une recherche détaillée concernant les γ émis par les produits de ces réactions. Les résultats de cette recherche sont regroupés dans le tableau ci-dessous. Seules les énergies γ présentant une intensité de raie suffisante sont répertoriées dans le tableau 1 [CHU.99].

Réactions nucléaires	σ (barn)		Produit de la réaction émetteur γ	Période	Energie des γ (keV)	Intensité de la raie émise
	14,1 MeV	Neutron thermique				
(n,2n)						
$^{197}\text{Au}(n,2n)^{196\text{m}}\text{Au}$	0,150		$^{196\text{m}}\text{Au}$	9,7h	138 148 168 188 264 285,5 316	0,013 0,43 0,076 0,37 0,013 0,043 0,03
$^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$	2,160		^{196}Au	6,2 j	333 356 426	0,23 0,87 0,07
(n,n'γ)						
$^{197}\text{Au}(n,n'\gamma)^{197\text{m}}\text{Au}$	0,280		$^{197\text{m}}\text{Au}$	7,8 s	130 202 279	0,03 0,013 0,71
(n,γ)						
$^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$		98,8	^{198}Au	2,7 j	412 676 1088	0,96 0,008 0,0016

Tableau 1 :Tableau rassemblant les principales réactions nucléaires possibles sur ^{197}Au ainsi que toutes les caractéristiques des émetteurs γ produits lors de ces réactions

Nous avons choisi d'irradier l'isotope ^{197}Au car cet élément possède de nombreuses propriétés qui sont intéressantes pour notre étude. En effet, cet isotope présente de bonnes sections efficaces d'interactions pour les réactions nucléaires utilisées dans nos calculs (de l'ordre de quelques barns pour évaluer le débit de fluence de neutrons rapides et de 100 barns pour les neutrons de très faible énergie y compris la composante thermique).

Les produits de ces réactions sont émetteurs gamma de périodes suffisamment longues pour que l'échantillon puisse être analysé soit directement à la suite de l'irradiation soit quelques heures voire quelques jours après en fonction de la disponibilité du spectromètre. Ces gammas sont émis avec des intensités de raies suffisantes pour pouvoir être observés et avec des énergies bien adaptées à l'analyse spectrométrique (entre 100 et 700 keV).

De plus, l'or a été irradié sous forme d'une fine feuille de 100 μm d'épaisseur ce qui permet à la fois de négliger les phénomènes d'auto absorption des gammas dans l'échantillon et de présenter une surface d'interaction suffisante.

L'atténuation des photons dans la feuille d'or est donnée par la relation :

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (31)$$

où : - μ est le coefficient linéaire d'absorption

- I_0 est le flux initial

- I est le flux transmis après traversée d'une épaisseur x de matériau

Si l'on admet que les photons sont tous émis à partir du centre de la feuille d'or, la distance minimale traversée est de l'ordre de 50 μm soit $x = 50 \mu\text{m}$.

La valeur du coefficient d'atténuation (μ/ρ) pour les deux raies simples à 332 keV et 356 keV est de $0,3 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

La masse volumique de ^{197}Au est : $\rho = 19,3 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Donc :

$$\mu = 0,3 (\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}) \times 19,3 (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}) = 5,79 \text{ cm}^{-1}$$

Nous avons donc :

$$\frac{I}{I_0} = e^{-0,005 \times 5,79} = 0,97$$

soit :

3% d'atténuation

Bien que cette valeur soit une valeur minimale, nous pouvons donc en première approximation négliger cette atténuation.

Une première irradiation a été effectuée au LPC à titre de test. La figure 25 présente un spectre γ obtenu lors de ce test.

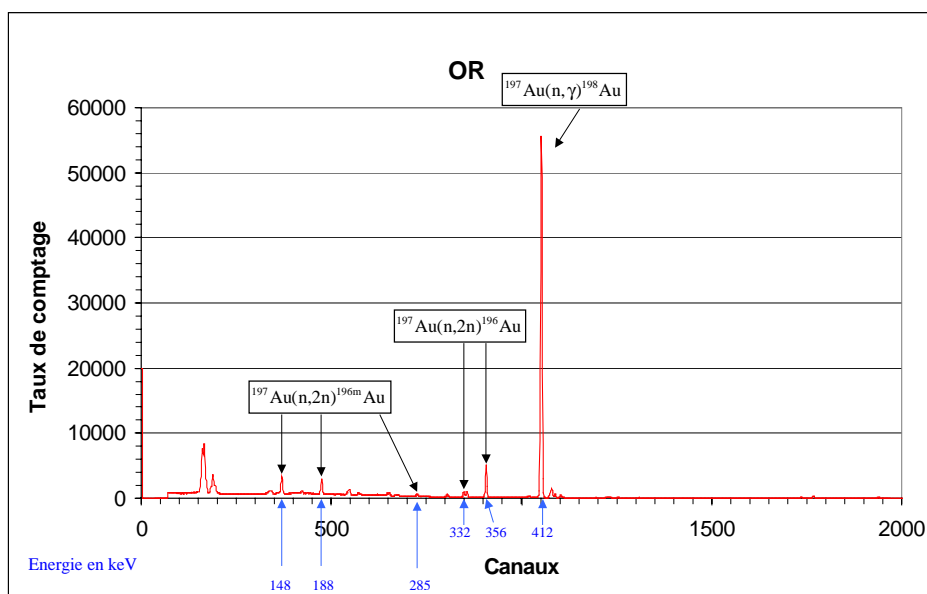


Figure 25 : Spectre gamma obtenu après irradiation d'une feuille d'or

On observe les différentes raies γ avec une statistique suffisante, ce qui montre la validité de la méthode. Pour ce test nous avons effectué une irradiation de 2 heures associée à un temps de comptage important (20 000 secondes) ceci nous permettant d'obtenir les raies gammas avec une bonne statistique. Par la suite, nous avons gardé cette procédure pour toutes les activations de feuilles d'or réalisées au LPC.

3.2.2 Le dispositif expérimental

Les feuilles d'or et de cuivre sont placées entre deux flacons de culture. Dans ce cas, la distance entre la source et l'échantillon irradié est de 13 cm.

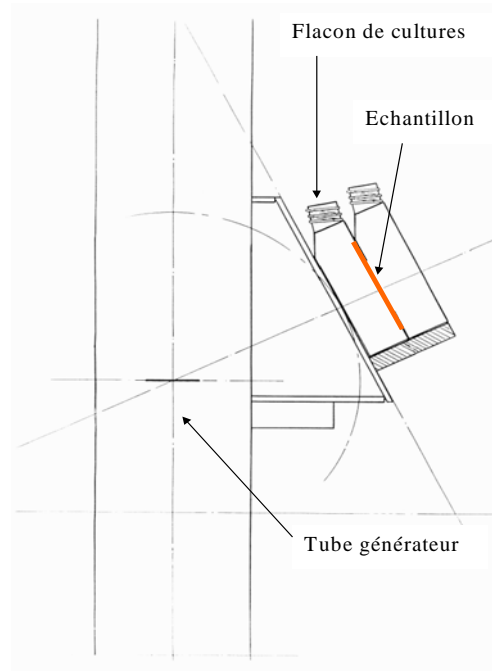


Figure 26 : *Coupe transverse du dispositif expérimental*

3.2.3 Activation

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'analyse par activation consiste à irradier un échantillon stable avec des particules telles que des neutrons, des gamma, des électrons, des protons.... Les réactions nucléaires peuvent produire des noyaux dans des états excités. Les noyaux radioactifs ainsi créés se dés excitent en émettant des rayonnements caractéristiques. Une étude quantitative par spectrométrie permet de déterminer l'activité de l'échantillon et le flux de particules incidents qui lui est proportionnel. Nous présentons la méthode employée pour évaluer le débit de fluence neutronique :

3.2.3.1 Rappels théoriques sur l'activation

Supposons qu'un noyau cible A soit soumis à un flux de neutrons n , et que la réaction nucléaire crée le radio-isotope B^* de période T_b et une particule b [ANT.95], [BLA.90] :



Le nombre de noyaux A, affectés par la réaction, est infinitésimal. On suppose alors qu'il reste constant au cours de l'irradiation. Le nombre (N_B) de noyaux B créés pendant un temps d'irradiation dt est égal à :

$$N_B = N_A \sigma \phi dt \quad (33)$$

avec : σ = section efficace de la réaction

ϕ = flux de neutrons en $n.s^{-1}.cm^{-2}$

N_A = nombre de noyaux cibles

N_A peut s'écrire :

$$N_A = p m \frac{N}{A} \quad (34)$$

avec : m = masse de la cible

p = fraction de l'isotope utile

N = nombre d'Avogadro

A = nombre de masse

Cependant la quantité de noyaux B^* créés, diminue selon la constante de décroissance radioactive λ_B . Le nombre de noyaux B^* qui disparaît pendant le temps dt est égal à :

$$N_B(t) \lambda_B dt \quad (35)$$

L'accroissement dN_B du nombre de noyaux B^* pendant dt est égal à :

$$dN_B = N_A \sigma \phi dt - \lambda_B N_B(t) dt \quad (36)$$

d'où :

$$\frac{dN_B(t)}{dt} = N_A \sigma \phi - \lambda_B N_B(t) \quad (37)$$

La résolution de cette équation nous donne le nombre de noyaux N_B exprimé en fonction du temps d'irradiation t_i :

$$N_B(t) = \frac{N_A \sigma \phi}{\lambda_B} (1 - e^{-\lambda_B t_i}) \quad (38)$$

On peut ainsi calculer, en fonction de la durée d'irradiation t_i l'activité produite par le radioélément obtenu.

$$A(t_i) = N_B(t_i) \lambda_B = N_A \sigma \phi (1 - e^{-\lambda_B t_i}) \quad (39)$$

On peut remarquer que pour un temps d'irradiation très long devant la période du radioélément créé ($t_i > 10 T$), on atteint une activité appelée l'activité à saturation A_{sat} égale à :

$$A_{SAT} = N_A \sigma \phi \quad (40)$$

La figure 27 représente l'évolution de l'activité induite par une activation neutronique.

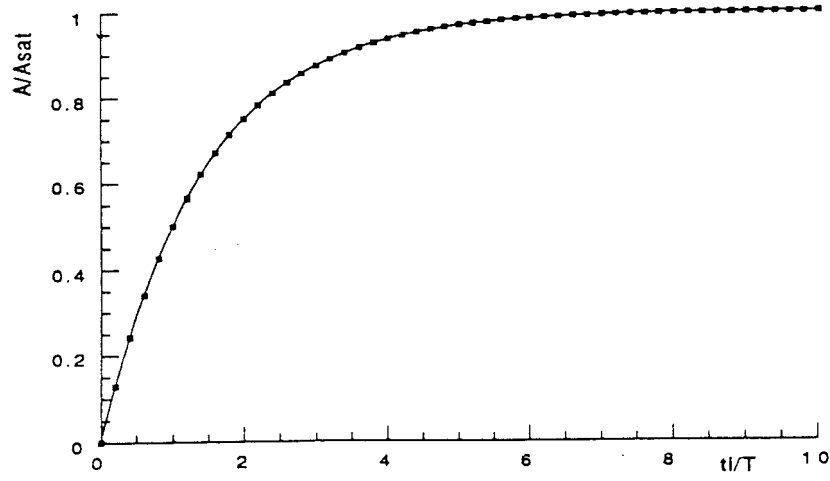


Figure 27 : Evolution de l'activité en fonction du temps d'irradiation

La courbe précédente nous permet de dire que l'augmentation de l'activité est quasi-linéaire pour des temps d'irradiation inférieurs à une période ($t_i / T_{1/2} = 1$) et qu'au bout d'un temps d'irradiation égal à une période du radioélément créé, nous atteignons 50% de l'activité à saturation. On peut ainsi dire que l'irradiation au-delà de $T_{1/2}$ est souvent inutile. En effet, l'activité obtenue au bout d'un temps d'irradiation égal à sept périodes ne représente à peine qu'une activité double de celle obtenue après un temps égal à une période.

Lors d'une activation conventionnelle, les deux étapes suivant l'irradiation sont une phase d'attente (transfert de l'échantillon vers le détecteur), suivie de la phase de comptage de l'activité créée. Soit t_r le temps écoulé entre la fin de l'irradiation et le début du comptage, l'activité au temps $t_i + t_r$ est égale à :

$$A(t_i) = N_A \sigma \phi (1 - e^{-\lambda_B t_i}) e^{-\lambda_B t_r} \quad (41)$$

Pour un temps de comptage t_c , le nombre de coups théorique est donné par :

$$\Delta M(t = t_c) = \int_0^{t_c} A e^{(-\lambda_B t)} dt \quad (42)$$

$$\Delta M(t = t_c) = \frac{A}{\lambda_B} (1 - e^{-\lambda_B t_c}) \quad (43)$$

Pour une raie d'efficacité de détection ε et d'intensité I , le nombre de coups est égal à :

$$M = \frac{N_A \sigma \phi \varepsilon I}{\lambda_B} (1 - e^{-\lambda_B t_i}) e^{-\lambda_B t_r} (1 - e^{-\lambda_B t_c}) \quad (44)$$

L'expression du débit de fluence est donnée par :

$$\phi = \frac{M \ln 2}{N_a \sigma T \epsilon I (1 - e^{-\lambda_B t_i}) e^{-\lambda_B t_r} (1 - e^{-\lambda_B t_c})} \quad (45)$$

3.2.4 Mesure du débit de fluence de neutrons rapides avec l'isotope ^{197}Au

Nous avons utilisé la réaction nucléaire $^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$ qui présente une section efficace d'interaction de 2,16 barns.

Dans le cas de cette réaction, il apparaît deux raies en cascade, lesquelles serviront au calcul. L'isotope radioactif produit (^{196}Au) est un émetteur β^- qui conduit à la formation de l'isotope ^{196}Pt , lequel émet deux γ d'énergies $E_1 = 332 \text{ keV}$ et $E_2 = 356 \text{ keV}$ sur un intervalle de temps plus court que la résolution de détection de l'appareil.

La figure 28 montre le schéma de désintégration, le noyau final est l'isotope ^{196}Pt stable.

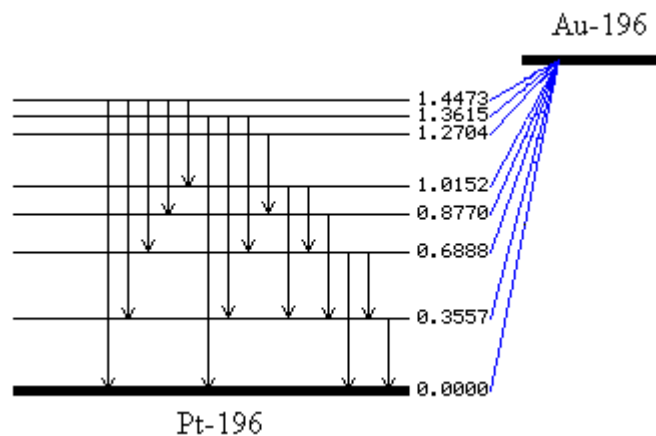


Figure 28 : Schéma de désintégration de ^{196}Au

Nous avons donc trois raies d'énergies respectives E_1 , E_2 et $E = E_1 + E_2$ (raie somme). Pour chaque pic d'énergie E_1 ou E_2 , l'efficacité est alors diminuée puisque certains rayons γ d'énergie E_1 ou E_2 sont comptabilisés dans la raie somme. Il est donc plus précis de travailler sur le pic somme d'efficacité de détection $\epsilon = \epsilon_1 \times \epsilon_2$ [TOM.96].

Nous pouvons remarquer que la réaction nucléaire $^{197}\text{Au}(n,2n)^{196m}\text{Au}$ est également produite par interaction des neutrons rapides mais avec une section efficace d'interaction beaucoup plus faible que la précédente (cf. tableau 2). Le produit de la réaction, l' ^{196m}Au est un état isomérique qui émet lui aussi des gammas en cascade, mais le calcul est moins précis qu'avec les raies de l' ^{196}Au car la statistique de comptage est plus faible.

Réactions nucléaires	σ (barns)	Produit de la réaction émetteur γ	T	Energie des γ en keV	Intensité de la raie	Efficacité de détection
$^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$	$2,16 \pm 0,035$	^{196}Au	6,2 j	332	0,23	
				356	0,87	
				688	raie somme 0,20	0,068
$^{197}\text{Au}(n,2n)^{196\text{m}}\text{Au}$	$0,15 \pm 0,02$	$^{196\text{m}}\text{Au}$	9,6 h	148	0,43	
				188	0,37	
				336	raie somme 0,16	0,28

Tableau 2 : La réaction $(n,2n)$ sur ^{197}Au et les caractéristiques des émetteurs γ produits lors de cette réaction

Le calcul du débit de fluence est donc réalisé sur la raie somme d'énergie 688 keV et ϕ est donné par l'expression (45) établie précédemment :

$$\phi = \frac{M \ln 2}{N_A \sigma T \epsilon I (1 - e^{-\lambda_B t_i}) e^{-\lambda_B t_r} (1 - e^{-\lambda_B t_c})} \quad (45)$$

où :

- M représente la surface du pic, c'est à dire le nombre total de coups dans le pic diminué du fond Compton.
- ϵ est l'efficacité de détection, elle est donnée par la relation suivante :

$$\epsilon = 79,7 E^{-0,98} \quad (46)$$

Cette relation a été établie à la suite d'un étalonnage en énergie réalisé à l'aide de 5 sources γ d'énergie différente et d'activité connue [TOM.96].

La courbe d'efficacité en fonction de l'énergie a été obtenue par interpolation linéaire à partir des cinq points de mesure.

- I est ici le produit des intensités de raie correspondant aux γ d'énergie E_1 et E_2
- N_A est le nombre total de noyaux cibles
- σ est la section efficace d'interaction des neutrons de 14 MeV sur ^{197}Au en barns exprimée en cm^2 dans le calcul
- T est la période de ^{196}Au en secondes
- λ_B est la constante de décroissance radioactive de ^{196}Au en s^{-1}
- t_i est le temps d'irradiation en secondes
- t_r est le temps de transfert, c'est à dire le temps écoulé entre la fin de l'irradiation et le début du comptage en secondes
- t_c est le temps de comptage dans le spectromètre en secondes

3.2.4.1 Evaluation du débit de fluence de neutrons thermiques et de neutrons de basse énergie

L'observation d'un pic d'amplitude importante correspondant à la réaction de capture radiative $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$ montre la présence de neutrons de basse énergie et de neutrons thermiques. La section efficace de production de neutrons thermiques (0,025 eV) est de 98,8 barns, mais il n'est pas possible d'évaluer de manière précise leur débit de fluence car la réaction ci-dessus a une section efficace non négligeable sur une large gamme d'énergie ainsi que le montre la figure 29.

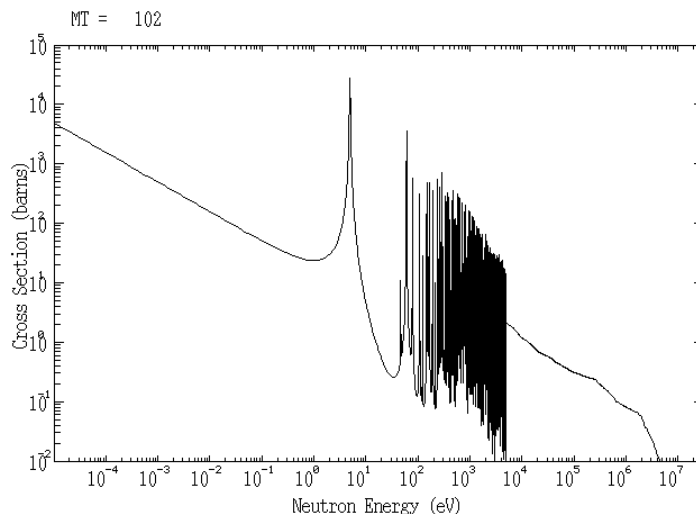


Figure 29 : Section efficace de capture radiative sur ^{197}Au

A titre d'exemple, un calcul a toutefois été réalisé à partir de l'expression (45) sur la raie γ d'énergie 412 keV en prenant la section efficace d'interaction correspondant aux neutrons thermiques. Nous rappelons que ce calcul est une simple évaluation. Le tableau ci-dessous rappelle les caractéristiques des raies γ correspondant à la capture radiative sur l' ^{197}Au .

Réactions nucléaires	σ (barns)	Produit de la réaction émetteur γ	T	Energie des γ en keV	Intensité de la raie	Efficacité de détection
$^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$	$98,8 \pm 0,3$	^{198}Au	2,7 j	412	0,96	0,218
				676	0,00804	
				1088	0,00159	

Tableau 3 : La réaction $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$ et les caractéristiques de l'isotope ^{198}Au émetteur γ

3.2.4.2 Résultats des mesures d'activation avec l' ^{197}Au

a. Mesure du débit de fluence de neutrons rapides

Trois échantillons ont été irradiés et analysés au LPC. La distance source-échantillon est de 13 cm. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Débit de fluence mesuré (n.s ⁻¹ .cm ⁻²)	Incertitude	Débit de fluence moyen ϕ_{mes} (n.s ⁻¹ .cm ⁻²)
1,07 10 ⁵	± 3 %	1,08 10⁵ ± 3%
1,09 10 ⁵	± 3 %	
1,09 10 ⁵	± 3 %	

Tableau 4 : Résultat du débit de fluence de neutrons rapides calculé à partir de l'isotope ¹⁹⁷Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau

L'incertitude sur la mesure du débit de fluence est donnée par la relation suivante :

$$\left(\frac{\Delta\phi}{\phi}\right)^2 = \left(\frac{\Delta\sigma}{\sigma}\right)^2 + \left(\frac{\Delta M}{M}\right)^2 \quad (47)$$

avec : σ la section efficace d'interaction en barn

M le nombre de coups compté dans la raie somme à 688 keV

$$\Delta M = 0,85\sqrt{M}$$

En prenant la moyenne des trois mesures, nous aboutissons à la valeur suivante :

$$\phi = (1,08 \pm 0,04) \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$$

Le spectre d'activation d'une feuille d'or irradiée au LPC est reporté sur la figure 30 :

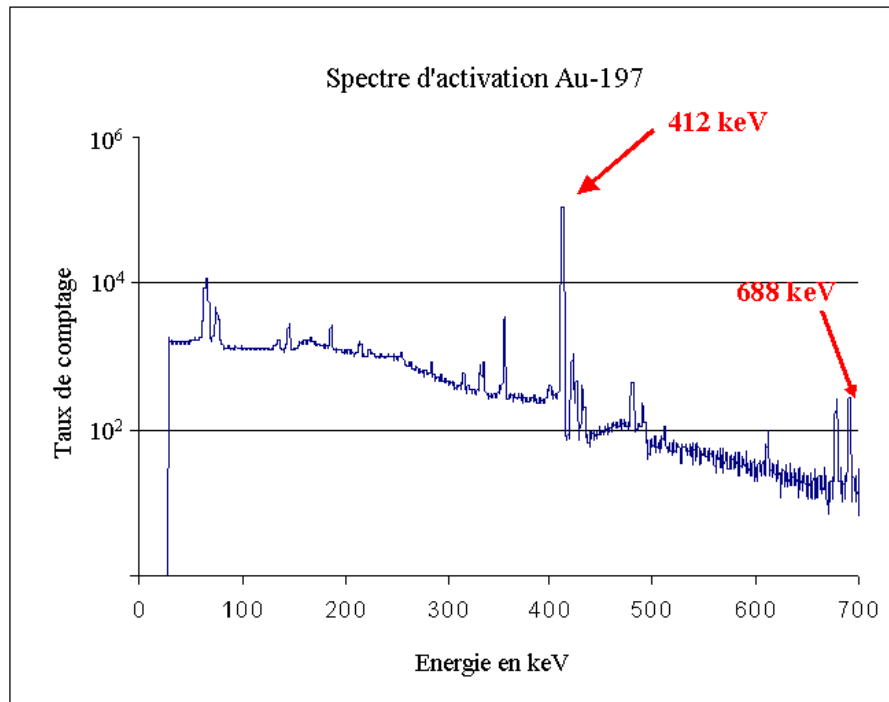


Figure 30 : Spectre d'activation d'une feuille d'or au LPC

b. Evaluation du débit de fluence des neutrons thermiques et de basse énergie

En l'absence d'information concernant le spectre d'énergie des neutrons, il ne nous est pas possible de différencier la composante purement thermique (0,025 eV) et la composante de basse énergie. Nous nous sommes donc limités à une étude simplifiée permettant d'estimer une contribution de neutrons d'énergie comprise entre l'énergie thermique et 4 MeV environ.

L'irradiation des trois échantillons au LPC nous permet d'évaluer cette contribution. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Débit de fluence mesuré ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)	Incertitude	Débit de fluence moyen ϕ_{mes} ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)
$3,03 \cdot 10^4$	$\pm 0,4\%$	$2,96 \cdot 10^4 \pm 0,4\%$
$2,73 \cdot 10^4$	$\pm 0,4\%$	
$3,11 \cdot 10^4$	$\pm 0,4\%$	

Tableau 5 : Résultat du débit de fluence de neutrons d'énergie dégradée calculé à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau

Remarque : Afin de s'affranchir de l'incertitude due à la géométrie de l'échantillon sur la statistique de comptage, nous avons réalisé l'irradiation d'une feuille d'or plus large que nous avons enroulé sur toute la surface intérieure du puits (géométrie cylindrique). Les résultats obtenus sont identiques aux précédents. Cette remarque est également valable pour la mesure du débit de fluence de neutrons rapides.

c. Récapitulatif

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Débit de fluence de neutrons rapides ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)	Débit de fluence de neutrons thermiques ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)	% de neutrons thermiques
$1,08 \cdot 10^5 \pm 3\%$	$2,96 \cdot 10^4 \pm 0,4\%$	27 %

Tableau 6 : Récapitulatif des résultats du débit de fluence calculés à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau

Les résultats d'activation mettent en évidence une proportion non négligeable de neutrons d'énergie dégradée. Ceci s'explique par la position de l'échantillon d'or. En effet, celui-ci est intercalé entre deux flacons de culture cellulaire remplis d'eau qui dégrade l'énergie des neutrons rapides.

De précédentes irradiations effectuées sur une feuille d'or seule (sans flacon) avaient montré une proportion moindre (10 %). Les deux valeurs (27 % avec milieu de culture et 10 % sans milieu de culture) montrent que la présence du milieu de culture cellulaire (eau) augmente fortement la proportion de neutrons d'énergie dégradée. Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où l'eau est un milieu fortement modérateur.

3.2.5 Mesure du débit de fluence de neutrons rapides avec le cuivre

Le choix d'un deuxième matériau et d'une méthode d'analyse différente présente l'intérêt de vérifier les résultats obtenus pour l'or et de valider notre méthode.

Le dispositif expérimental est le même que pour ^{197}Au , cette mesure est associée à un taux de comptage de 20000 s dans le spectromètre.

Nous avons travaillé sur les réactions nucléaires $^{63}\text{Cu}(n,2n)^{62}\text{Cu}$ et $^{65}\text{Cu}(n,2n)^{64}\text{Cu}$. En effet, le cuivre que nous avons irradié est composé de 69,09% de ^{63}Cu et de 30,91% de ^{65}Cu . Les différents paramètres sont rassemblés dans le tableau 7.

Réactions nucléaires	Composition isotopique	Rapport de branchement	σ (barn)	Produit de la réaction émetteur β^+	T
			14.1 MeV		
$^{63}\text{Cu}(n,2n)^{62}\text{Cu}$	69,09%	100%	$0,551 \pm 0,011$	^{62}Cu	9,76 min
$^{65}\text{Cu}(n,2n)^{64}\text{Cu}$	30,91%	61%	$0,932 \pm 0,013$	^{64}Cu	12,8 h

Tableau 7 : La réaction $(n,2n)$ sur le cuivre et les caractéristiques des produits de la réaction émetteurs β^+

Les produits de ces réactions sont des émetteurs β^+ . Ces β^+ s'annihilent et donnent des photons d'énergie 511 keV. Les photons d'annihilation peuvent être absorbés seuls ou en même temps dans le spectromètre. Nous obtenons un spectre comportant deux pics : un à 511 keV et l'autre à 1022 keV ce dernier correspondant au cas où les deux photons sont absorbés en même temps. Nous avons travaillé sur la raie γ d'énergie 1022 keV pour nos calculs. Ce choix est justifié par les mêmes raisons que celles qui nous ont conduits à choisir la raie somme dans le cas de l'irradiation de l'or.

La figure 31 ci-dessous représente le spectre obtenu après irradiation de l'échantillon de cuivre.

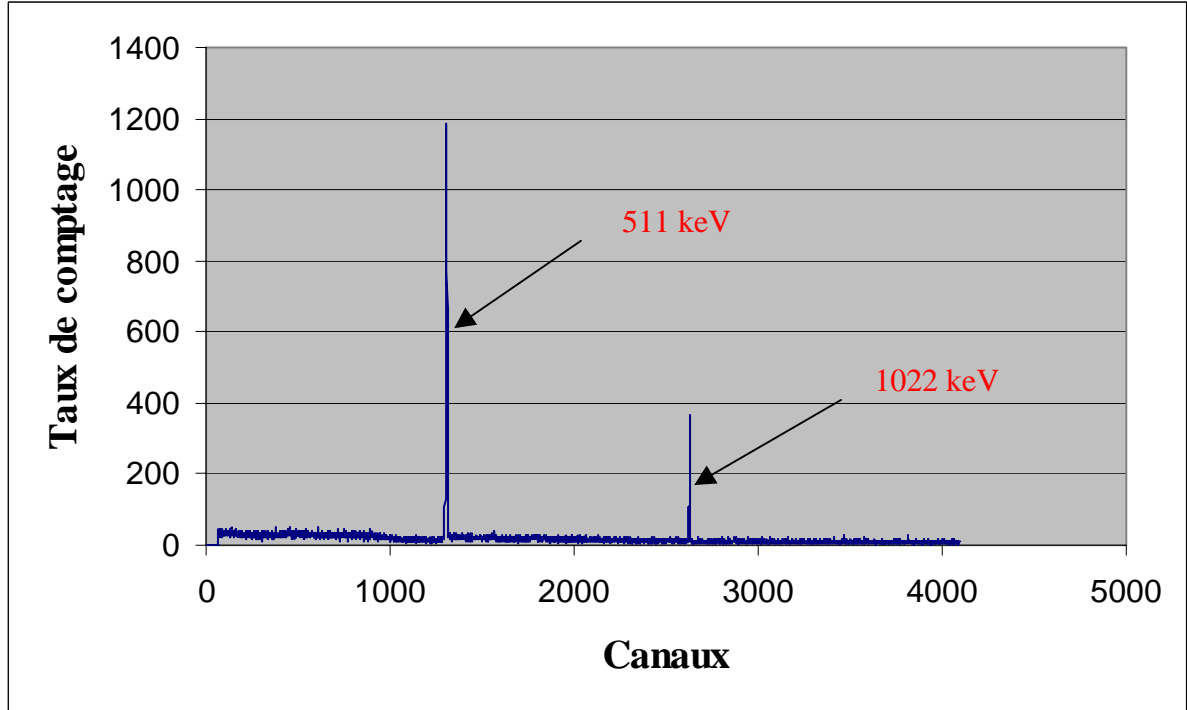


Figure 31 : Spectre gamma obtenu après activation d'une feuille de cuivre

Pour nos calculs, nous avons utilisé la même relation que celle utilisée pour l' ^{197}Au (45).

Le taux de comptage M mesuré dans la raie à 1022 keV est la somme des photons provenant du ^{62}Cu (M_1) et du ^{64}Cu (M_2) soit :

$$M = M_1 + M_2 \quad (48)$$

Le débit de fluence ϕ_1 calculé à partir des photons provenant du ^{62}Cu est égal au débit de fluence ϕ_2 calculé à partir des photons provenant du ^{64}Cu , on peut donc écrire :

$$\phi_1 = \phi_2 \quad (49)$$

Ces débits de fluence sont donnés par les relations suivantes :

$$\phi_1 = \frac{M_1 \times \ln 2}{N_{A_1} \times \sigma_1 \times T_1 \times \epsilon_1 \times I_1 \times (1 - e^{-\lambda_{B1} \times t_i}) \times e^{-\lambda_{B1} \times t_r} \times (1 - e^{-\lambda_{B1} \times t_c})} \quad (50)$$

$$\phi_2 = \frac{M_2 \times \ln 2}{N_{A_2} \times \sigma_2 \times T_2 \times \epsilon_2 \times I_2 \times (1 - e^{-\lambda_{B2} \times t_i}) \times e^{-\lambda_{B2} \times t_r} \times (1 - e^{-\lambda_{B2} \times t_c})} \quad (51)$$

Nous ne connaissons pas les valeurs de M_1 et M_2 mais en résolvant le système d'équations :

$$\begin{cases} \phi_1 = \phi_2 \\ M = M_1 + M_2 \end{cases}$$

nous pouvons obtenir M_1 en fonction de M et le reporter dans l'équation (50), nous pouvons ainsi en déduire le débit de fluence de neutrons rapides.

Nous avons utilisé pour le calcul l'efficacité de détection ε qui est égale au carré de l'efficacité de détection à 511 keV et le rapport de branchement correspondant au ^{62}Cu donné dans le tableau 7.

Le résultat obtenu est :

$$\phi = (1,14 \pm 0,04) \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}\text{cm}^{-2}$$

La composante statistique de l'incertitude $\left(\frac{\Delta M}{M}\right)^2$ est de 2%. Nous disposons d'une seule mesure mais nous pouvons constater que ce résultat est en bon accord avec les mesures obtenues à partir de l' ^{197}Au .

3.2.6 Comparaison avec le flux théorique donné par le constructeur :

La valeur du flux donnée par le constructeur du générateur est de $3 \times 10^8 \text{ n.s}^{-1}$ dans un angle solide de 4π stéradians. Il est facile d'obtenir le débit de fluence au niveau de l'échantillon irradié :

Une surface de 1 cm^2 placée à $d = 13 \text{ cm}$ de la source (ce qui correspond à nos conditions expérimentales) est vue depuis le point source sous l'angle solide :

$$d\Omega = \frac{1}{d^2} \quad (52)$$

On obtient alors la fraction d'angle solide :

$$\frac{d\Omega}{4\pi} = \frac{1}{4\pi d^2} \quad (53)$$

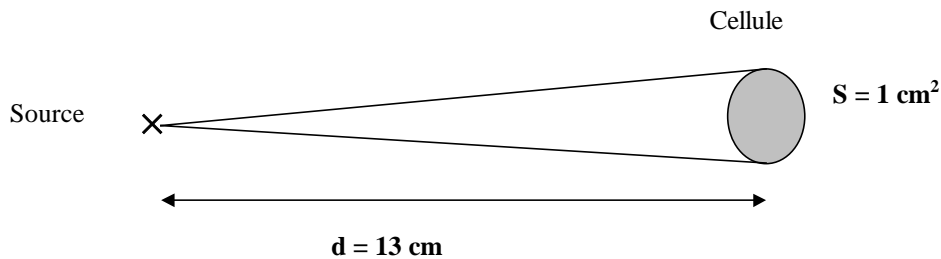


Figure 32 : Schéma explicatif correspondant aux calculs ci-dessus

Le débit de fluence théorique ϕ_{th} au niveau des échantillons irradiés est donnée par :

$$\phi_{th} = \text{Fluxconstructeur} \times \frac{1}{4\pi d^2} = 1,41 \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2} \quad (54)$$

Sachant que les feuilles d'or ou de cuivre sont placées entre deux flacons de culture, nous devons tenir compte de l'atténuation du flux de neutrons de 14 MeV dans le premier flacon traversé c'est à dire dans 2,5 cm de milieu de culture (dont la composition est assimilée au milieu biologique).

La probabilité pour qu'un neutron interagisse dans une épaisseur de matériau dx est donnée par la relation suivante :

$$P(x)dx = \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{x}{\lambda}} dx \quad (55)$$

où : λ est le libre parcours moyen des neutrons de 14 MeV dans le milieu
 dx est l'épaisseur de milieu traversée

Sachant que le libre parcours moyen de neutrons de 14 MeV dans le milieu est de 10,8 cm, l'atténuation des neutrons après traversée du premier flacon est de **18,4%**.

Des simulations ont également été effectuées pour évaluer l'atténuation des neutrons incidents due à l'épaisseur de milieu traversée à l'aide du code MCNP4C. L'utilisation de ce code fait l'objet des chapitres 4 et 6 Le résultat obtenu est de **18,8%**, ce qui est en bon accord avec le calcul d'atténuation ci-dessus.

Le débit de fluence théorique au niveau de la feuille d'or est donc :

$$\phi_{th} = 0,81 \times 1,4 \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$$

$$\phi_{th} = 1,13 \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$$

Cette valeur est tout à fait en accord avec celle obtenue au moyen de la mesure par activation pour l'or et le cuivre (cf. tableau 8).

	Théorique	Au	Cu
Débit de fluence (n.s⁻¹.cm⁻²)	$1,13 \times 10^5$	$(1,08 \pm 0,04) \times 10^5$	$(1,14 \pm 0,04) \times 10^5$

Tableau 8 : Récapitulatif des débits de fluence mesurés à partir de feuilles d'or et de cuivre à 13 cm de la source comparés au débit de fluence théorique

Aussi, dans les évaluations de dose par simulation, nous adopterons comme valeur de flux incident la valeur donnée par le constructeur.

La méthode étant ainsi validée, les irradiations cellulaires prévues en 2003 avec un nouveau générateur de neutrons (cf. paragraphe suivant) utiliseront le débit de fluence donné par la méthode d'activation.

3.3 Mesures réalisées auprès du nouveau générateur de neutrons

L'épuisement de la source de tritium et les instabilités de fonctionnement ont nécessité le changement du tube générateur. Ce dernier a été remplacé par un nouveau générateur du type SODERN Génie 26 ayant déjà fonctionné pendant un certain temps sur un autre site. Il fait partie de la dernière génération des générateurs de neutrons de la SODERN, son fonctionnement est quasi automatique grâce à son électronique équipée de micro-processeurs et de commandes informatisées.

Il est donc nécessaire, pour les expériences à venir, de connaître le flux de neutrons délivré par ce nouvel appareil. Nous avons pour cela utilisé la méthode d'activation de feuilles d'or et de cuivre, dans les mêmes conditions que celles utilisées lors des mesures auprès de l'ancien générateur (échantillons placés entre deux flacons à 13 cm de la source).

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Débit de fluence mesuré ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)	Incertitude	Débit de fluence moyen ϕ_{mes} ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)
$5,70 \cdot 10^4$	$\pm 4\%$	$5,81 \cdot 10^4 \pm 4\%$
$5,91 \cdot 10^4$	$\pm 4\%$	

Tableau 9 : Résultats du débit de fluence de neutrons rapides calculés à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau pour le nouveau générateur de neutrons

Nous avons ensuite réalisé des mesures de débit de fluence à 10,5 cm de la source sans flacon de culture cellulaire avec une feuille d'or et une feuille de cuivre placées au même endroit sur le support d'irradiation.

Les résultats sont les suivants :

	Débit de fluence mesuré ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)	Incertitude	Débit de fluence moyen ϕ_{mes} ($\text{n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$)
Or	$1,31 \cdot 10^5$	3%	$1,315 \cdot 10^5$
Cuivre	$1,32 \cdot 10^5$	4%	

Tableau 10 : Résultats du débit de fluence de neutrons rapides calculés à 10,5 cm de la source dans l'air à partir d'or et de cuivre

Nous observons que le débit de fluence neutronique est environ deux fois plus faible que celle fournie par le générateur précédent. Ces résultats sont confirmés par les mesures de dose fournies par les diodes au silicium.

Le débit de dose étant plus faible que lors des expériences d'irradiation de cultures cellulaires qui ont permis d'obtenir la courbe de survie déjà présentée, il sera nécessaire, pour les futures expériences mettant en jeu d'autres lignées cellulaires de se replacer dans des conditions où le débit de dose sera équivalent à celui utilisé pour les premières expériences.

Ces mesures ne fournissent pas d'informations sur l'énergie des neutrons. Il est nécessaire pour cela de réaliser une spectrométrie neutronique, ce qui fait l'objet du paragraphe suivant.

Chapitre 4 : Spectrométrie avec le code de simulation MCNP4C

Le générateur de neutrons est installé dans une casemate de dimensions réduites (annexe2). D'autre part les cellules irradiées se trouvent dans des flacons de culture remplis d'un milieu assimilable à de l'eau. Les neutrons vont donc interagir avec ce milieu, la paroi des flacons et avec les parois de la casemate de béton. On peut donc supposer qu'il se forme lors de ces interactions une certaine proportion de neutrons d'énergie dégradée, de photons et d'électrons. Par conséquent les cellules seront irradiées par un rayonnement mixte neutrons/photons/électrons.

Nous devons donc, d'une part connaître la forme de la distribution en énergie des neutrons qui ne se réduit certainement pas à une simple fonction delta à 14 MeV, et d'autre part évaluer la contribution en flux des photons et des électrons.

Nous ne disposons pas au laboratoire du matériel nécessaire pour mener avec précision des expériences de spectrométrie neutronique, toujours difficiles à mettre en œuvre.

Toutefois nous avons pu réaliser des mesures de spectrométrie photons qui ont été effectuées avec un faible flux de neutrons pour ne pas saturer le scintillateur au germanate de bismuth (BGO) utilisé. D'autre part un comptage de bruit de fond a été réalisé pendant plusieurs heures après activation de la casemate lors des mesures de dosimétrie. Les mesures de spectrométrie ainsi réalisées ont montré que l'énergie des gammas émis pouvait s'étendre jusqu'à plusieurs MeV. On observe également une grande proportion de gammas de faible énergie (ordre de 100 keV).

Cette dernière observation nous a amené à diminuer ce flux de gammas de basse énergie en entourant le tube du générateur avec une feuille de plomb d'épaisseur 1 mm. Cette feuille de plomb n'a pratiquement aucune influence sur le flux de neutrons issus du générateur.

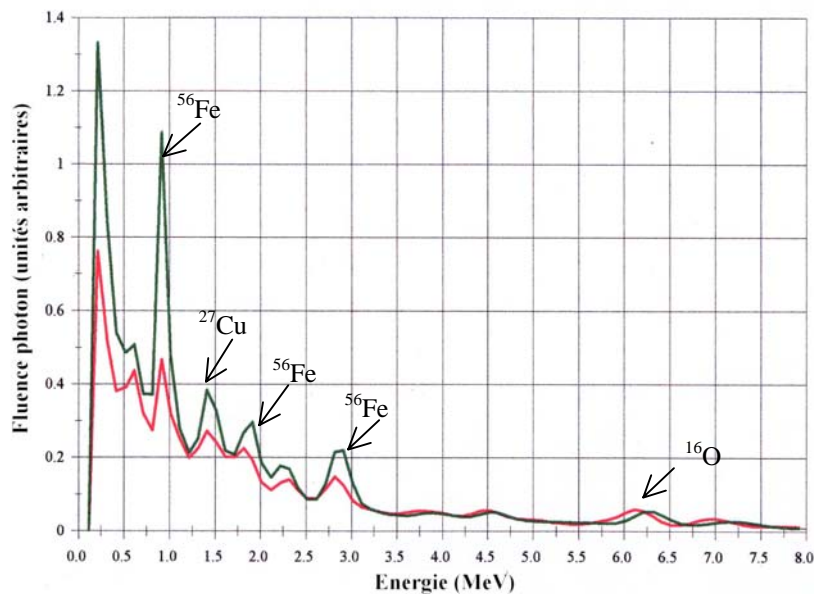


Figure 33 : Spectre gamma réalisé lors des mesures de dosimétrie 1995

La figure 33 montre le spectre photons obtenu à l'aide du détecteur BGO. Le spectre représenté en vert correspond aux photons émis sans protection de plomb autour de la source de neutrons. Le spectre représenté en rouge correspond aux photons émis avec protection de 1 mm d'épaisseur de plomb autour de la source de neutrons. Rappelons que ces spectres ont été obtenus sans la présence de flacons de cultures dans la casemate d'irradiation ; toutefois ils permettent de montrer que la protection de plomb est efficace pour diminuer la contribution des photons d'énergie inférieure à 3 MeV.

On peut constater la présence de photons de grande énergie en particulier provenant de l'isotope ^{16}O , ainsi que le montre l'agrandissement présenté sur la figure 34.

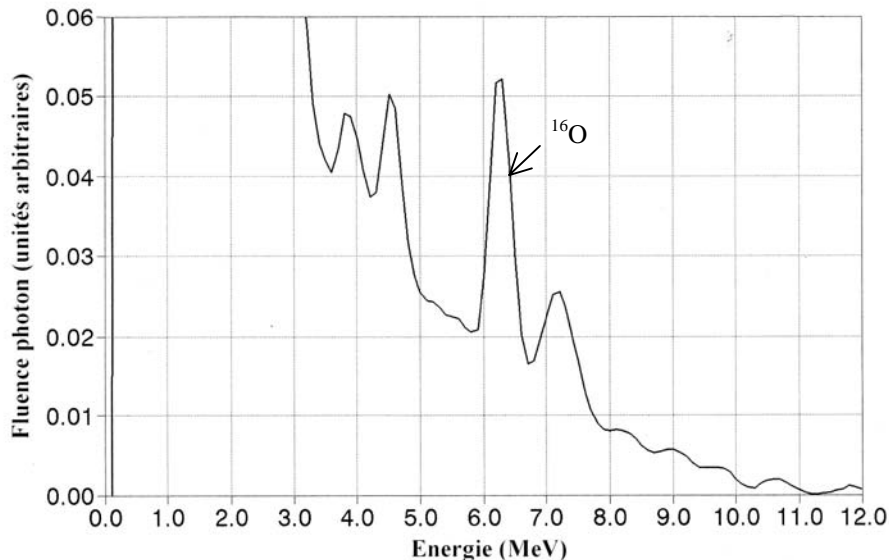


Figure 34 : Agrandissement du spectre gamma dans la région des hautes énergies

Mais ces mesures ne correspondent pas à la véritable situation expérimentale et d'autre part elles ne permettent pas de disposer d'une spectrométrie neutronique. Nous avons donc décidé d'utiliser le code de simulation MCNP4C, couramment employé par la communauté scientifique et dont nous savons qu'il est parfaitement qualifié et bien adapté à ce genre de problématique.

4.1 Historique et principe

MCNP (Monte Carlo N Particules) est un code de transport très général, qui peut être utilisé pour le transport des neutrons, des photons ou des électrons, seuls ou combinés, les photons provenant dans ce dernier cas de l'interaction des neutrons avec la matière [LOS.93], [LOS.00], [WAT.99].

Les méthodes de calcul les plus communément utilisées résolvent les équations de transport de manière déterministe. Les méthodes déterministes donnent une information complète dans tout l'espace des phases du problème ($x, y, z, p_x, p_y, p_z, t$), permettant ainsi d'obtenir des solutions analytiques. Au contraire, la méthode de Monte Carlo utilisée dans MCNP ne résout pas une équation explicite mais fournit des réponses en simulant de manière individuelle un grand nombre de particules, avec une trajectoire possible pour chacune d'entre elles.

Plus précisément, le code Monte-Carlo détermine les résultats d'une succession de phénomènes statistiques, succession se reproduisant un très grand nombre de fois. Ainsi, il peut suivre la trajectoire d'un très grand nombre de particules, chaque trajectoire étant le résultat de plusieurs interactions avec le milieu, chaque interaction étant un phénomène aléatoire. Connaissant toutes ces trajectoires, MCNP en déduit les informations physiques concernant un type de particule donné en un point précis de la géométrie simulée.

En somme, la méthode de Monte Carlo convient à la résolution des systèmes physiques complexes tridimensionnels dépendants du temps ; ces derniers seraient très difficiles voire impossibles à résoudre analytiquement.

Expliquons comment une particule peut être associée à un phénomène aléatoire. En fait, elle peut subir diverses interactions dans un milieu donné. Le type d'interaction est déterminé par une probabilité, cette interaction peut donner à la particule plusieurs avenir possibles, avec pour chacun une probabilité donnée. Les probabilités sont liées aux valeurs des sections efficaces d'interaction. L'histoire de chaque particule est ainsi suivie depuis sa naissance (émission par une source par exemple) jusqu'à sa fin (absorption par un noyau par exemple).

Voici l'exemple d'une série d'événements provoqués par un neutron incident pénétrant dans une épaisseur de matériau donnée :

Considérons le passage d'un neutron à travers un matériau. L'historique, défini par une succession de 7 événements, est le suivant :

- ✓ Le premier événement (1) est la collision du neutron incident 1 avec un noyau du matériau. Le neutron est alors diffusé dans le matériau selon une direction qui est sélectionnée aléatoirement à partir de la loi de distribution physique (énergie, angle) de la diffusion. Un photon est aussi produit dont l'analyse est temporairement mise en attente.
- ✓ Le deuxième événement (2) décrit une fission résultant de l'absorption du neutron 1 et de la naissance de deux autres neutrons et d'un photon.
- ✓ Le troisième événement (3) correspond à la capture d'un des neutrons de la fission (2).
- ✓ Le quatrième événement (4) est l'échappement du second neutron du matériau selon l'échantillonnage aléatoire lorsque ce dernier a fourni un point d'interaction hors des limites du matériau.
- ✓ Le photon de la fission (2) subit une collision et constitue l'événement (5).
- ✓ Sixième événement (6) : le photon de la fission s'échappe du matériau.
- ✓ Le photon généré par l'événement 1 est maintenant suivi et subit une capture ce qui constitue le dernier événement (7).

L'histoire du neutron incident est maintenant complète.

La figure 35 ci-dessous illustre l'histoire de ce neutron incident selon les sept événements décrit au-dessus :

1. Neutron diffusé sur un noyau du matériau, production d'un photon par le noyau excité

2. Fission et production d'un photon et de deux neutrons secondaires

3. Capture de l'un des deux neutrons secondaires

4. Fuite du deuxième neutron secondaire

5. Diffusion du photon issu de la fission

6. Fuite du photon issu de la fission

7. Photo-absorption du photon issu de la désexcitation du noyau

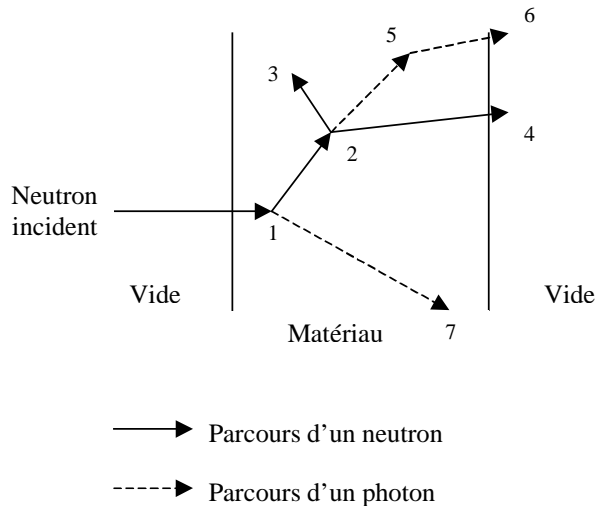


Figure 35 : Histoire aléatoire d'un neutron à travers un matériau

Cet exemple illustre la façon dont la méthode de Monte-carlo conçoit un phénomène physique. Lorsqu'une interaction se produit et conduit à la naissance de deux ou plusieurs particules, la particule ayant la plus haute énergie est analysée en premier. Les autres particules filles sont temporairement stockées en mémoire avant d'être étudiées à leur tour. Quand toutes les particules sont suivies et analysées on dit que l'histoire du phénomène est complète. En pratique on a besoin de suivre plusieurs dizaines de millions d'histoires afin d'obtenir une variance acceptable sur les observables estimées par le modèle.

Par ailleurs, les déterminations de la localisation et du type d'interaction de la particule incidente avec le milieu sont obtenues par la sélection de nombres aléatoires compris entre 0 et 1. A partir de ces nombres aléatoires, on peut reconstituer les distributions de probabilités gouvernant les processus physiques mis en jeu.

Les méthodes de Monte-Carlo ont pris une importance croissante depuis quelques années, surtout pour la simulation des mécanismes de cascades impliquant des réactions nucléaires, le calcul d'intégrales multiples et les problèmes de diffusions et de collisions. C'est Enrico Fermi qui proposa une première forme de méthode de Monte Carlo, en étudiant la modération des neutrons. En 1965, un des premiers codes est apparu sur le transport des particules pour résoudre le problème d'interaction des neutrons avec la matière dans une géométrie en trois dimensions. C'est seulement en 1993 qu'apparaît le code MCNP4A, code traitant le transport des neutrons, photons et électrons. Pour nos calculs de simulation, nous avons utilisé la dernière version : MCNP4C. Une nouvelle version, MCNPX est actuellement en cours de développement.

Tous les calculs se font à partir d'une source fixée. Nous pouvons définir trois types de sources : ponctuelle, surfacique ou volumique.

Pour le transport des neutrons, toutes les réactions nucléaires envisageables sont prises en compte par des bases de données répertoriant les sections efficaces associées à chaque noyau susceptible de générer une réaction nucléaire avec un neutron incident. Les neutrons thermiques, quant à eux, peuvent être décrits par différents modèles, par exemple le modèle du gaz libre.

Pour les photons γ , MCNP tient compte des diffusions incohérentes et cohérentes, des possibilités d'émission de γ fluorescents après absorption photoélectrique et de l'absorption par production de paires avec émission locale de photons d'annihilation.

Enfin, pour le transport des électrons, un modèle dit « continuous-slowing-down » est utilisé en incluant les positrons.

A l'aide du code MCNP, nous pouvons générer n'importe quel type de source et nous pouvons déterminer le flux de particules, le dépôt d'énergie, la dose... Les résultats sont normalisés par particule incidente. Il est possible d'obtenir un comptage par unité de surface ou de volume. Pour cela, nous étudions la trace que la particule produit lors de son passage dans une "cellule". Une cellule est constituée par un volume entouré par un certain nombre de surfaces, elles-mêmes définies par des plans. Le code MCNP permet de suivre la trace à travers la géométrie de la cellule et calcule l'intersection avec chaque surface limite.

On a pu dire des méthodes de Monte Carlo qu'elles permettent de « réaliser une expérience avec un ordinateur ». Ceci n'est que partiellement vrai car aussi élaboré que puisse être un code de simulation Monte Carlo, il ne pourra jamais contenir la totalité des processus physiques susceptibles d'intervenir ; d'autre part certains de ces processus sont encore inconnus ou mal connus et traités avec des approximations. La recherche physique reste avant tout liée à l'expérimentation, la simulation est un puissant outil d'aide à l'analyse des phénomènes, mais ne peut en aucun cas permettre, par exemple, la découverte d'un phénomène nouveau.

4.2 La conception de MCNP4C

4.2.1 Les sections efficaces

Les sections efficaces de réactions considérées par MCNP proviennent de résultats expérimentaux obtenus par divers organismes ou laboratoires comme le « Applied Nuclear Science Group » de Los Alamos. Chaque organisme a réalisé des fichiers de mesures réunis en un seul pour MCNP : le XSDIR. XSDIR contient plus de 500 tables de sections efficaces d'interaction pour les neutrons ; il contient aussi des tables pour les photons et les électrons.

La composition du milieu est définie par l'utilisateur qui peut sélectionner les tables de données par l'intermédiaire d'identificateurs. Ces derniers contiennent le numéro atomique Z et le nombre de masse A spécifiques du noyau cible choisi ainsi que le nombre de noyaux cibles par unité de volume.

Les tables permettent ainsi d'obtenir la probabilité pour qu'une particule subisse une interaction avec un atome particulier. Le choix de l'atome ayant été effectué, l'étape suivante consiste à choisir le type d'interaction. D'autres sections efficaces (différentielles) donnent la probabilité que la particule ait, après l'interaction, une direction donnée. Connaissant cette direction, MCNP peut calculer la nouvelle énergie de la particule émise et ainsi simuler son devenir.

Enfin, les tables de données relatives aux interactions des électrons prises en compte par MCNP sont celles décrivant le transport propre des électrons (diffusions successives, excitations, ionisations) et la production de photons selon le processus de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) ou d'annihilation (positons).

4.2.2 Le traitement de la physique par MCNP

4.2.2.1 Le poids de la particule

Si MCNP est utilisé pour décrire exactement les trajectoires et interactions de chaque particule simulée, chacune d'entre elles doit être affectée d'un poids unitaire. Cependant, pour augmenter la rapidité de calcul et simplifier la procédure, on définit une « particule MCNP » qui représente un nombre w de particules émises à partir du point d'interaction. Ce nombre w (weight) correspond à son poids.

Les w particules physiques vont toutes suivre un chemin aléatoire propre et donc différent, alors que « la particule MCNP » représentant ces w particules suivra seulement un seul chemin aléatoire. Finalement, il ne s'agit pas d'une simulation exacte. Cependant, le vrai nombre de particules physiques sera préservé dans les résultats de MCNP grâce à l'introduction du poids w qui interviendra dans le comptage final ou « tally ».

Une normalisation par rapport au nombre de tirages de particules incidentes est appliquée aux résultats figurant dans les « tallies ». Ainsi les résultats obtenus seront indépendants du nombre de particules source. L'augmentation du nombre de particules source permet simplement d'améliorer la précision statistique.

4.2.2.2 Méthodes analogues et non-analogues

Le calcul de Monte Carlo le plus simple pour résoudre le problème du transport des particules est le modèle analogue qui utilise les probabilités naturelles de production d'événements variés (par exemple collisions, fissions, captures etc...). Les particules sont suivies d'un événement à l'autre par ordinateur et l'événement suivant est toujours choisi (par utilisation d'un générateur de nombres aléatoires) parmi un certain nombre de possibilités définies par les sections efficaces. Cette procédure est appelée « modèle de Monte Carlo analogue » parce qu'elle est directement semblable au mécanisme de transport tel qu'il se passe naturellement. Ce modèle fonctionne bien lorsqu'une partie significative des particules contribue au résultat attendu : pour faire une comparaison expérimentale on détecte ainsi une fraction non négligeable des particules produites.

Il y a beaucoup de cas pour lesquels la fraction de particules détectées est très petite (par exemple inférieure à 10^{-6}). Pour ces problèmes, le modèle de Monte Carlo analogue est mal adapté parce que l'incertitude statistique sur certains « tallies » peut devenir inacceptable. Pour améliorer cette statistique, on est alors obligé de recourir à des temps de calcul prohibitifs.

Un modèle de Monte Carlo dit « non-analogue », suit les particules « intéressantes », (celles qui sont susceptibles d'être prises en compte dans le « tally ») . Une particule « intéressante » est celle qui contribue dans une large mesure à la quantité que l'on désire estimer. Il existe beaucoup de techniques « non-analogues » mais nous ne les décrirons pas ici. La plupart de ces techniques consistent à modifier le poids des particules et en tenir compte dans l'expression du résultat : si une particule est artificiellement créée avec un poids q dans l'élément de volume qui nous intéresse, alors le résultat devra être multiplié par $1/q$.

Ainsi l'emploi des méthodes « non-analogues » a pour but de réduire les variances sur les observables « tally » c'est à dire diminuer l'erreur statistique [BOO.92], [BOO.95].

Pour nos calculs, nous avons toutefois utilisé le modèle analogue et nous expliquerons dans le paragraphe **6.1.7.2.a** comment nous avons procédé pour réduire l'erreur statistique.

4.2.2.3 Interactions des neutrons

Les interactions des neutrons sont décrites par le code MCNP de la manière suivante :

- Traitement de la diffusion des neutrons thermiques dans les matériaux pour des molécules et des solides cristallins.
- Production de photons : Le nombre de photons produits est fonction de la quantité de neutrons produits par la source ainsi que le volume de la cellule avec laquelle le neutron incident doit interagir pour produire les photons. Les énergies d'excitation et les directions des photons produits sont gardées en mémoire afin d'être traitées.
- Capture de neutrons : La capture est traitée de deux manières différentes : analogue ou implicite.
 - * Capture analogue : dans ce cas, le neutron est considéré comme définitivement absorbé. La section efficace d'absorption est définie par MCNP comme la somme de toutes les sections efficaces (n, x) , où x est la particule produite lors de la capture. L'énergie des particules et leur poids sont mémorisés.
 - * Capture implicite : la particule n'est pas totalement éliminée, c'est-à-dire que seule une partie de son énergie et de son poids est gardée en mémoire. C'est en quelque sorte la méthode par défaut de la capture neutronique dans MCNP.
- Traitement de la diffusion élastique ou inélastique avec détermination des nouvelles énergies ainsi que la direction des particules produites.

L'énergie de la particule produite et la direction sont données dans le système de coordonnées du laboratoire si la cible est au repos. Au contraire, si la cible est en mouvement, les calculs cinématiques dans MCNP seront effectués dans le système du centre de masse.

4.2.2.4 Interactions des photons

Il existe deux modèles d'interaction des photons : simple et détaillé. Le traitement physique simple ignore la diffusion cohérente (Thomson) et l'émission des gammas fluorescents après l'absorption photoélectrique.

a. Traitement physique simple

Le traitement physique simple est destiné premièrement aux photons de hautes énergies. Il traite principalement les effets photoélectriques, la production de paires et l'effet Compton sur des électrons libres. L'effet photoélectrique est regardé comme une absorption (sans fluorescence), un effet Compton est regardé comme une diffusion sur un électron libre et la diffusion Thomson cohérente est ignorée.

b. Traitement physique détaillé

Ce traitement inclut la diffusion cohérente (Thomson) et une part des photons de fluorescence émis après l'absorption photoélectrique.

4.3 Utilisation de MCNP 4C

L'utilisateur de MCNP doit écrire un fichier d'entrée (« input file ») qui sera lu par MCNP. Ce fichier contient toutes les informations relatives au problème que l'on souhaite traiter telles que :

- La description de la géométrie du dispositif à simuler.
- La composition atomique des matériaux.
- La sélection des sections efficaces d'interaction associées aux différents noyaux atomiques considérés.
- La définition de la source, c'est à dire le type de particule source (neutron, photon ou électron) et ses différentes caractéristiques.
- La nature des résultats que l'on souhaite obtenir (fluence, flux, dépôt d'énergie) par l'utilisation des « tallies ».

Il existe huit types de « tallies », ceux-ci sont rassemblés dans le tableau 11 ci-dessous :

Types de tally :	Description du tally :	Unités :
f1	Courant de surface	Particules
f2	Flux moyen à travers une surface	Particules/cm ²
f4	Flux moyen à travers une cellule	Particules/cm ²
f5	Flux en un point détecteur	Particules/cm ²
f6	Dépôt d'énergie moyen dans une cellule	MeV/g
f7	Dépôt d'énergie moyen par fission dans une cellule	MeV/g
f8	Distribution énergétique fournie par un détecteur	Pulses/MeV

Tableau 11 : Les différents types de « tallies » et leurs unités

4.4 Simulation de notre dispositif expérimental à l'aide du code MCNP4C

4.4.1 La géométrie modélisée

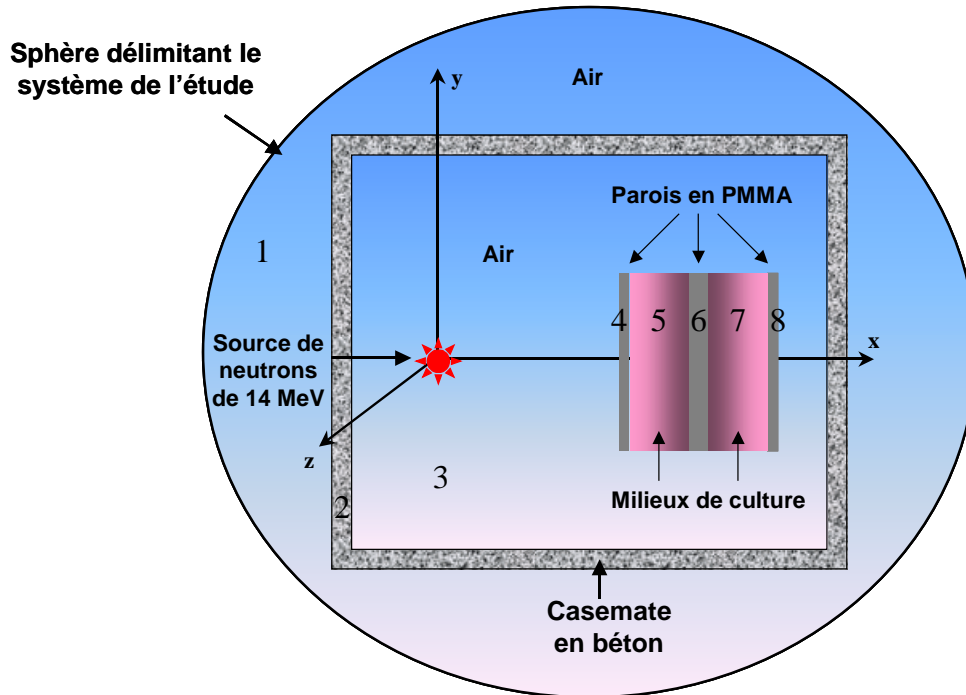


Figure 36 : Géométrie modélisée avec MCNP4C(non à l'échelle) [BAD.02]

La figure 36 (qui n'est pas à l'échelle pour des raisons de clarté), illustre schématiquement la géométrie du système d'étude. Ce système est délimité par une large sphère (dite « limite du monde extérieur ») englobant la casemate en béton que nous avons supposée parallélépipédique, une source de neutrons d'énergie 14 MeV et deux flacons juxtaposés. La particularité de ce système est qu'il se divise en plusieurs volumes appelés cellules. Chaque cellule est définie par l'intersection ou l'union de différentes surfaces (planes, cylindriques ou sphériques). Ces cellules sont numérotées chronologiquement suivant leur création. Le numéro affectant chaque cellule permet de l'identifier. Cette identification imposée par l'écriture du programme, révèle sa géométrie et la composition atomique de son milieu. A l'extérieur de ce système rien n'existe pour MCNP. Nous venons de définir l'univers dans lequel toutes les interactions des neutrons, photons et électrons seront prises en compte pour obtenir les observables (tallies) employés.

Remarque : Pour en terminer avec la géométrie il est à signaler que MCNP offre la possibilité de visualiser les cellules programmées grâce à une option lors de l'exécution du programme nous permettant ainsi de vérifier notre géométrie avant de lancer l'exécution du fichier.

Pour étudier l'influence de la casemate d'irradiation sur la contamination du flux de neutrons incidents par les photons et les électrons ainsi que sur la dégradation en énergie des neutrons, nous avons réalisé des simulations avec casemate d'irradiation et sans casemate d'irradiation. En effet, la casemate étant de dimensions réduites, nous pouvons supposer qu'elle peut avoir une influence non négligeable sur la nature et le flux de particules irradiant les cultures cellulaires.

4.4.2 Choix des matériaux

Les cellules décrites précédemment ont chacune une composition atomique bien définie. Chaque milieu est caractérisé par les isotopes le constituant et par la proportion de chacun d'eux en nombre d'atomes cibles par unité de volume.

La définition de chaque isotope par son nombre de masse A et son numéro atomique Z permet de choisir les sections efficaces qui leur sont associées dans les tables contenues dans le fichier XSDIR.

Les parois des flacons sont en PMMA (Polyméthacrylate de méthyle) et se composent d'atomes d'hydrogène (^1H), de carbone (^{12}C) et d'oxygène (^{16}O) dans les proportions suivantes [CEA.87] :

Elément	Pourcentage en nombre d'atomes/cm ³
Hydrogène	53,7
Carbone	33,1
Oxygène	13,2

Tableau 12 : Composition du PMMA

En ce qui concerne le milieu de culture, nous avons choisi de prendre la même composition que celle des cellules irradiées. Les raisons de ce choix seront fournies au paragraphe 5.3.1.

En ce qui concerne la cellule, il est difficile de fournir une composition précise des cellules actuellement irradiées. En fait, la composition cellulaire dépend de l'histologie de la cellule, de son état fonctionnel, de son état physiologique, et de multiples autres facteurs. Nous avons adopté une composition voisine de celle de la peau d'un adulte [ICR.92] et nous avons tenu compte du fait que dans une cellule maligne il y a en général renforcement du pourcentage d'azote et diminution du taux d'oxygène. Le milieu de culture cellulaire est alors composé d'atomes d'hydrogène (^1H), de carbone (^{12}C), d'oxygène (^{16}O), d'azote (^{14}N) et de phosphore (^{31}P) dans les proportions suivantes :

Elément	Pourcentage en nombre d'atomes/cm ³
Hydrogène	59,6%
Carbone	11,11%
Oxygène	24,24%
Azote	4,04%
Phosphore	1,01%

Tableau 13 : Composition du milieu de culture cellulaire

Cette composition est également celle utilisée dans le programme de simulation Monte Carlo élaboré au LPC.

Pour l'air environnant ces flacons, nous avons choisi de le composer de 75% d'azote (^{14}N) et de 25% d'oxygène (^{16}O).

Enfin, la casemate en béton est composée d'atomes d'hydrogène (^1H), d'oxygène (^{16}O), d'aluminium (^{27}Al), de silicium (^{28}Si), de carbone (^{12}C) et de fer (^{56}Fe) calcium et autres éléments dans des proportions très faibles.

4.4.3 Définition de la source

Le générateur de neutrons installé au LPC délivre des neutrons de 14 MeV isotropiquement dans un angle solide de 4π stéradians à partir du point source c'est à dire la cible tritiée.

Dans notre simulation, nous avons donc modélisé une source que nous avons supposée ponctuelle, émettant des neutrons de 14 MeV isotropiquement dans un angle solide de 4π stéradians. Le point source est placé à 10,5 cm de la première face d'entrée des flacons reproduisant ainsi la réalité expérimentale. Les autres particules prises en compte par MCNP et contaminant le faisceau de neutrons primaires sont les électrons (flèches vertes) et les photons (flèches bleues) qui sont issus des multiples et diverses interactions des neutrons avec l'ensemble du système (cf. figure 37).

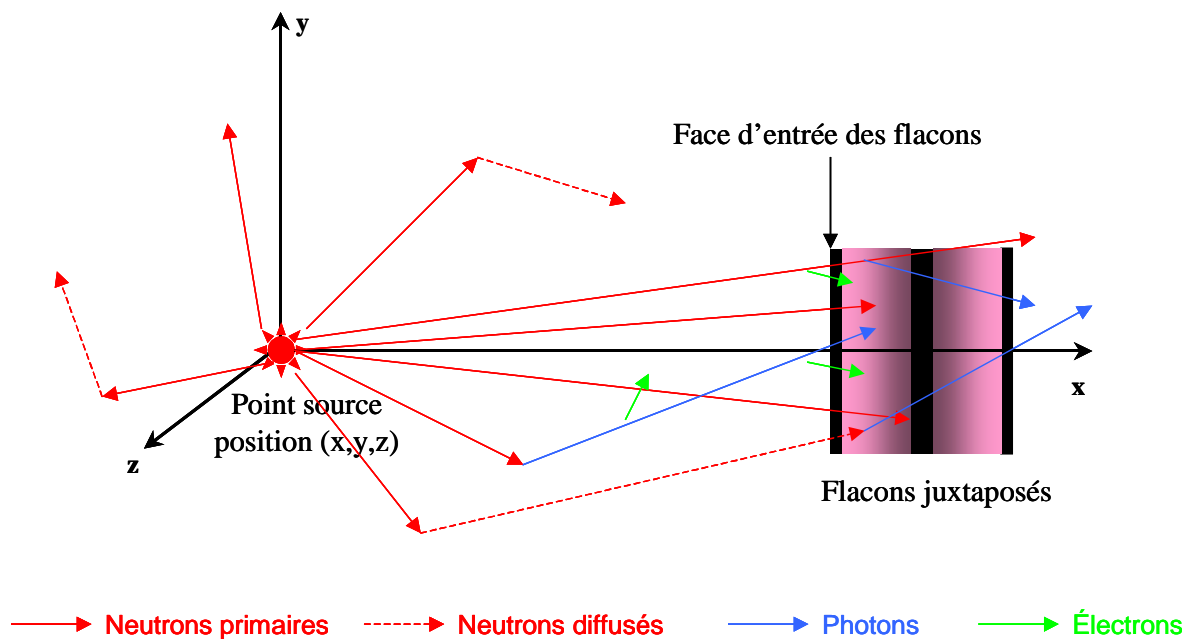


Figure 37 : Schéma de la source ponctuelle et des flacons juxtaposés modélisés dans MCNP

L'utilisation de cette source ponctuelle nous a permis d'obtenir les spectres en énergie des neutrons, des photons et des électrons au niveau de la première face des flacons ainsi qu'au niveau de l'interface entre les deux flacons juxtaposés disposés selon la figure 37 ci-dessus. Ces spectres seront donnés et analysés dans la partie résultats de ce chapitre.

4.4.4 Choix des observables « tallies »

Rappelons-nous que les « tallies » sont des observables qui comptabilisent et qui suivent les traces des particules définies : neutron, photon ou électron suivant leur histoire. On ne peut comptabiliser ou suivre la trace d'une particule qu'à partir de détecteurs placés dans l'univers de MCNP. Ces détecteurs sont en fait des éléments géométriques préalablement définis dans le fichier d'entrée. Dans notre cas, ces éléments peuvent être des points détecteurs, des surfaces ou des cellules MCNP.

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés aux spectres en énergie des neutrons, des photons et des électrons à travers la première face des flacons et à l'interface entre les deux flacons. Pour cela nous avons défini une source ponctuelle (cf. paragraphe 4.4.3) et nous avons choisi des « tallies » de type f2 qui expriment un flux en nombre de particules par cm^2 . Ces « tallies » f2 comptent pour les trois types de particules celles qui ont traversé les surfaces fixées.

4.5 Résultats

Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus pour 10^7 neutrons incidents. Dans un premier temps, nous comparons les résultats obtenus avec ou sans prise en compte de la casemate d'irradiation afin d'évaluer son incidence sur la dégradation en énergie des neutrons et sur la contamination du flux en photons et en électrons. Dans un deuxième temps, nous comparons les spectres en énergie des différentes particules au niveau de la première face du couple de flacons et à l'interface des flacons d'irradiation, afin d'évaluer l'influence des flacons de culture cellulaires sur la dégradation du faisceau de neutrons incidents.

4.5.1 Influence de la casemate d'irradiation

Nous présentons dans ce chapitre les spectres en énergie des neutrons, photons et électrons obtenus au niveau de la première face du couple de flacons de culture avec ou sans casemate d'irradiation. Les spectres présentés expriment la fluence des diverses particules par cm^2 , celle-ci est normalisée par neutron incident et par unité d'énergie.

4.5.1.1 Spectres en énergie des neutrons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres de neutrons obtenus avec MCNP4C au niveau de la première face d'entrée (distance à la source 10,5 cm)

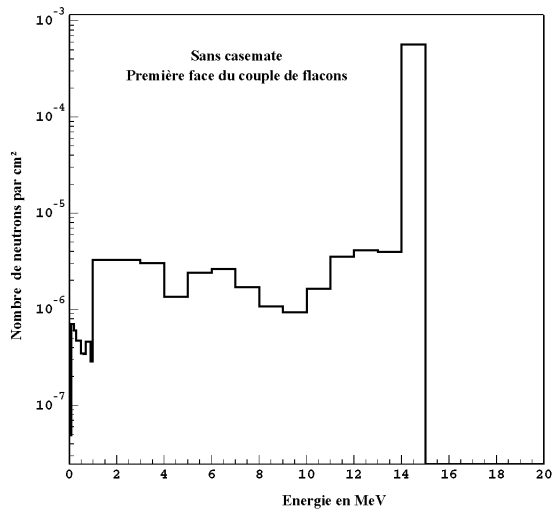


Figure 38 : *Spectre en énergie des neutrons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons*

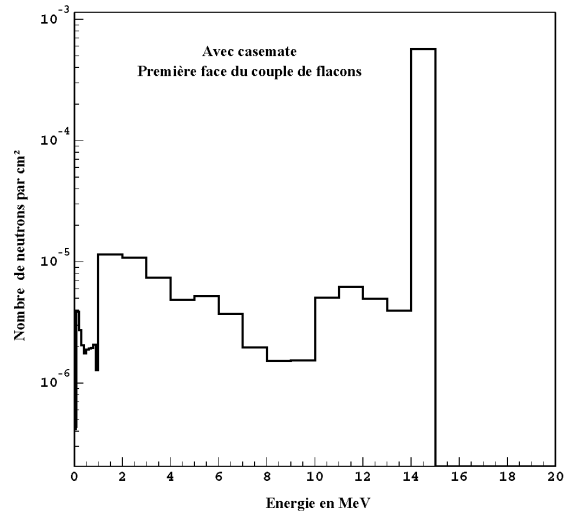


Figure 39 : *Spectre en énergie des neutrons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons*

Au regard de ces deux spectres, nous observons deux caractéristiques principales :

- Dans les deux cas la prédominance du pic à 14 MeV. Ces neutrons, sont les neutrons primaires issus du générateur, ils ont conservé l'intégralité de leur énergie, c'est à dire qu'ils n'ont pas subi d'interaction entre leur point d'émission et la surface observée par le « tally ».
- La présence d'une proportion de neutrons d'énergie dégradée inférieure à 14 MeV. L'origine de ces neutrons provient de l'interaction des neutrons primaires avec leur environnement.

Nous pouvons retirer deux informations principales de la comparaison de ces deux spectres. La première est que la structure des spectres dans la région des neutrons d'énergie dégradée est modifiée par la présence de la casemate d'irradiation. La deuxième est que la casemate d'irradiation augmente la proportion de neutrons d'énergie dégradée de façon importante.

En effet, dans la simulation sans casemate, l'ensemble des neutrons d'énergie dégradée représente une proportion de 6,38 % du nombre total de neutrons ayant traversé la surface observée, par contre cette même proportion est de 16,03% en présence de la casemate d'irradiation.

La simulation par le code MCNP4C a permis de mettre en évidence une forte influence de la casemate d'irradiation sur le spectre en énergie des neutrons au niveau des cultures cellulaires. Ceci s'explique très bien quand on connaît les dimensions réduites de cette casemate, les interactions des neutrons primaires avec les parois en béton donnent naissance à des neutrons diffusés d'énergie inférieure à 14 MeV qui peuvent facilement atteindre les cultures cellulaires. La contribution de ces derniers au débit de dose neutrons sera donnée dans le chapitre 6 grâce au programme de simulation élaboré au laboratoire : le programme TRACE.

4.5.1.2 Spectres en énergie des photons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres des photons obtenus avec MCNP4C au niveau de la première face d'entrée (distance à la source 10,5 cm).

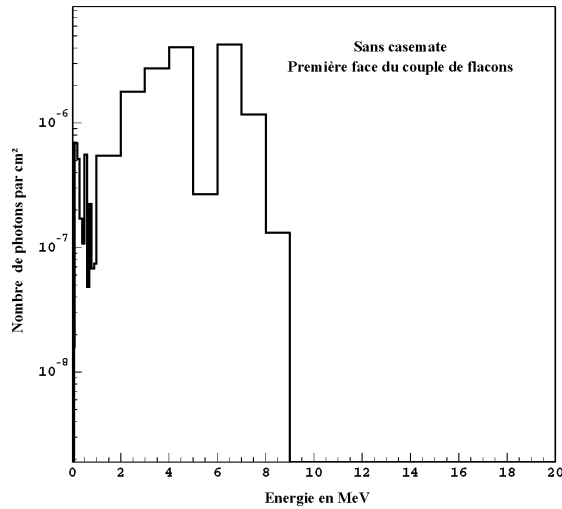


Figure 40 : Spectre en énergie des photons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons

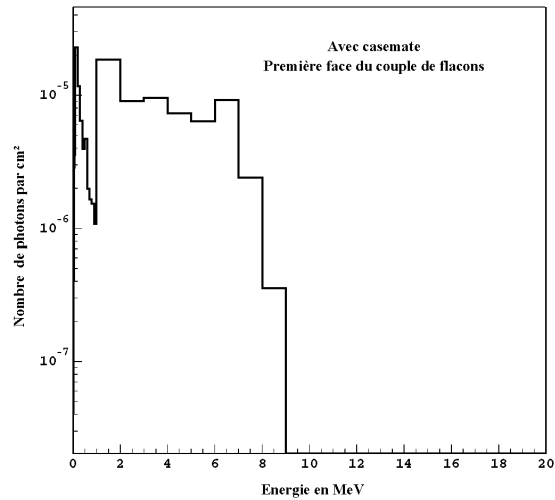


Figure 41 : Spectre en énergie des photons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons

L'origine de ces photons dans le flux de neutrons provient à la fois de l'interaction directe des neutrons avec les matériaux composant le dispositif expérimental et de l'activation de ces matériaux par les neutrons primaires.

L'analyse de ces deux spectres met en évidence plusieurs aspects :

- Tout d'abord, on constate la présence de photons d'énergie allant jusqu'à 9 MeV. Ceux-ci proviennent entre autres de l'activation de noyaux d'oxygène et de fer
- L'allure des deux spectres est très irrégulière, nous ne pouvons pas observer de raies gammas caractéristiques d'isotopes radioactifs produits à la suite de réactions nucléaires des neutrons car les intervalles d'énergie choisis pour la simulation ne sont pas assez fins. Nous pourrions avoir un pas d'analyse plus fin mais ceci augmenterait considérablement le temps de calcul. De plus, notre objectif était d'avoir une idée de l'énergie et de la proportion de l'ensemble des photons contaminant le flux de neutrons primaires mais pas de faire une spectrométrie fine de photons avec MCNP4C.

Si l'on compare les deux spectres précédents (figures 40 et 41), on remarque que l'allure des spectres est différente selon la présence ou l'absence de la casemate d'irradiation. Mais le fait essentiel est que, comme pour les neutrons, la casemate augmente de façon importante la proportion de photons. En effet, le nombre total de photons par rapport au nombre total de neutrons représente une proportion de 2,90% sans casemate et 20,64% avec casemate. Cependant, les mesures de dosimétrie réalisées en 1995 (décrites dans le chapitre 3) ont montré que le débit de dose photons est de l'ordre de 10% seulement. Les photons contribuent donc peu à la dose globale déposée au niveau des cultures cellulaires.

4.5.1.3 Spectres en énergie des électrons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres des électrons obtenus avec MCNP4C au niveau de la première face d'entrée (distance à la source 10,5 cm).

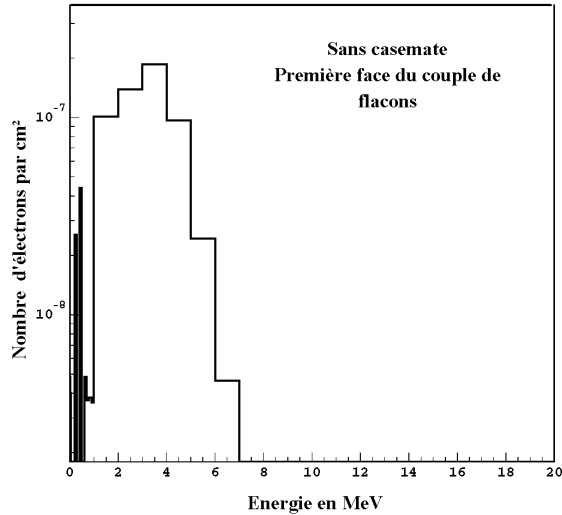


Figure 42 : Spectre en énergie des électrons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons

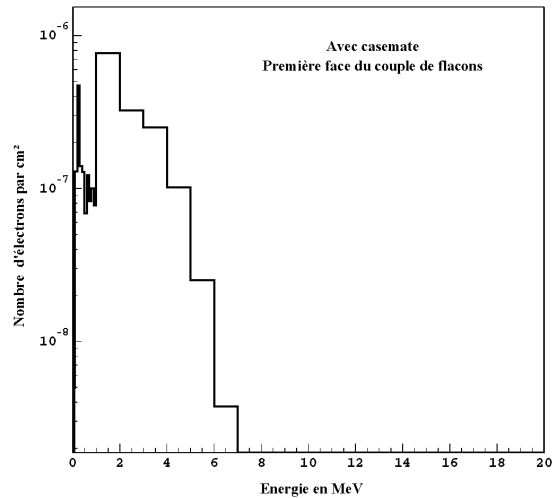


Figure 43 : Spectre en énergie des électrons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons

Les électrons contaminant le flux de neutrons proviennent principalement d'interactions Compton des photons de grande énergie émis par la désexcitation des atomes du milieu. L'effet Compton conduit à la diffusion du photon incident et à l'émission d'un électron éjecté du cortège électronique de l'atome subissant l'interaction.

On note dans les deux cas que la proportion d'électrons dans le flux de neutrons est très faible et que leur énergie ne dépasse pas 7 MeV.

On remarque aussi que, comme pour les photons et les neutrons, la casemate d'irradiation augmente la proportion d'électrons dans le flux de neutrons. Ceci est tout à fait logique car ces électrons proviennent de l'interaction des photons avec le dispositif expérimental. Nous avons vu précédemment que la proportion de ces derniers était fortement augmentée par la présence de la casemate.

Quantitativement, le nombre total d'électrons par rapport au nombre total de particules (neutrons, photons et électrons) est de 0,11% sans casemate et de 0,42% avec casemate soit 4 fois plus. Cependant, leur contribution au dépôt de dose au niveau des cultures cellulaires sera considérée comme négligeable.

En résumé, l'observation des six spectres précédents montre que la casemate d'irradiation augmente de manière importante la proportion des neutrons d'énergie dégradée et la contamination en photons et en électrons secondaires.

4.5.2 Influence des flacons de cultures cellulaires

Nous présentons dans ce chapitre les spectres en énergie des neutrons, photons et électrons obtenus à l'interface entre les flacons de cultures avec ou sans casemate d'irradiation. Les spectres présentés expriment la fluence des diverses particules par cm^2 , celle-ci est normalisée par neutron incident.

4.5.2.1 Spectres en énergie des neutrons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres de neutrons obtenus avec MCNP4C au niveau de l'interface entre les deux flacons (distance à la source 13 cm)

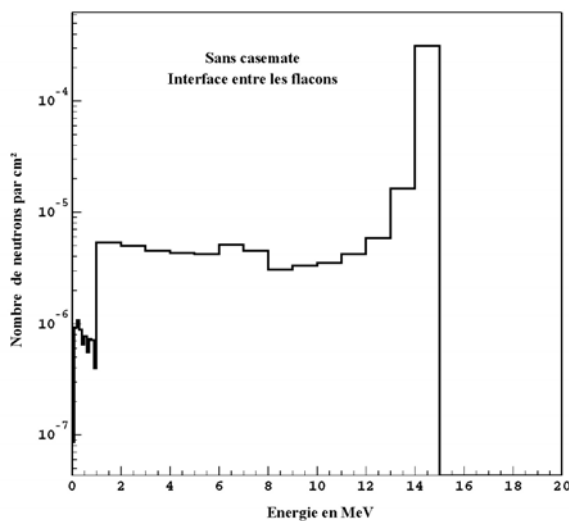


Figure 44 : Spectre en énergie des neutrons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate

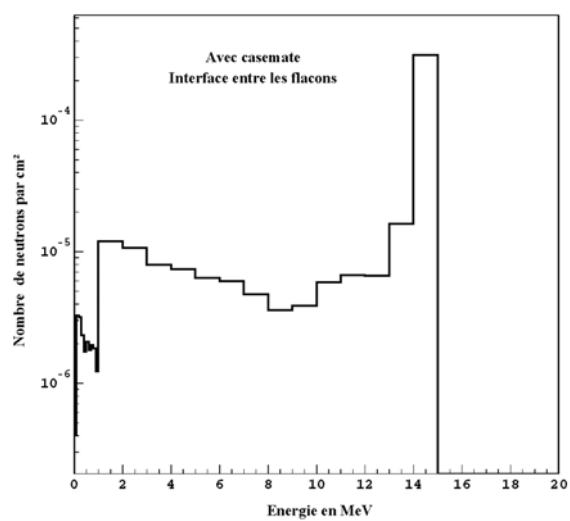


Figure 45 : Spectre en énergie des neutrons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate

Sur les spectres, on retrouve la prédominance du pic à 14 MeV. La figure 44 montre une distribution quasi uniforme des neutrons d'énergie dégradée inférieure à 14 MeV.

Si l'on compare avec la figure 39 donnée dans le paragraphe 4.5.1.1 (voir spectre avec casemate première face), la figure 45 montre une augmentation de la proportion de neutrons de faible énergie (entre l'énergie thermique et environ 8 MeV). Ce spectre est obtenu après le passage des neutrons incidents (14 MeV) à travers le premier flacon de culture. Ce dernier est rempli d'un liquide nourricier dont la composition peut être assimilée à celle de l'eau. Or l'eau est un milieu fortement modérateur pour les neutrons rapides, on comprend donc bien l'effet de ce milieu sur la dégradation en énergie des neutrons.

Quantitativement, la proportion de neutrons d'énergie dégradée est de 20,13%, par contre cette même proportion est de 30,46% en présence de la casemate d'irradiation. Dans le cas où la cellule est placée sur la première face en présence de casemate cette proportion était de 16,03%. La présence du premier flacon de culture joue donc un rôle important sur la dégradation en énergie des neutrons.

4.5.2.2 Spectres en énergie des photons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres de photons obtenus avec MCNP4C au niveau de l'interface entre les deux flacons (distance à la source 13 cm)

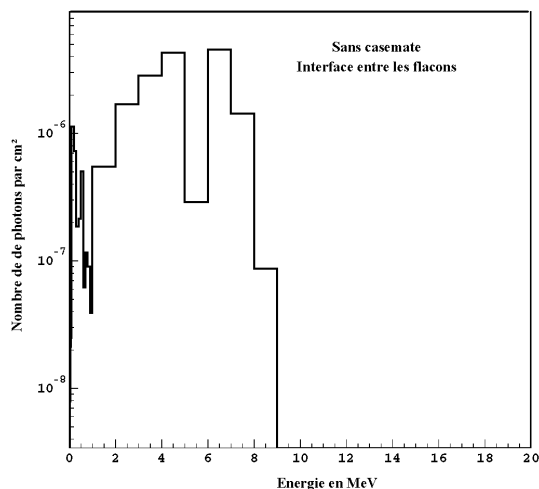


Figure 46 : *Spectre en énergie des photons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate*

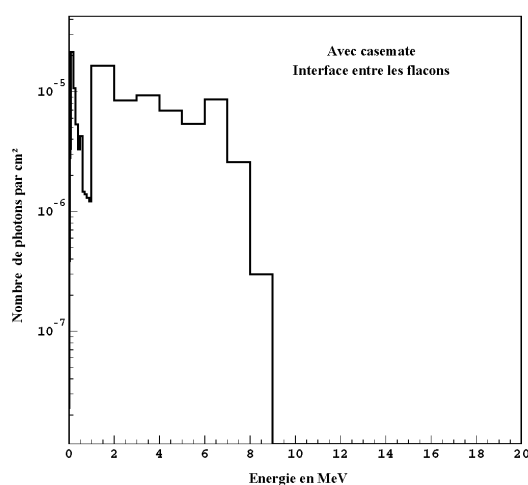


Figure 47 : *Spectre en énergie des photons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate*

Le nombre total de photons par rapport au nombre total de neutrons représente une proportion de 4,84% sans casemate et 27,78% avec casemate. Dans le cas précédent (à 10,5 cm de la source) ces proportions respectivement étaient de 2,9% et 20,64%. On constate donc que la présence du flacon augmente légèrement la proportion de photons. Ces derniers proviennent de l'interaction des neutrons avec le milieu de culture cellulaire.

4.5.2.3 Spectres en énergie des électrons

Les deux figures ci-dessous montrent les spectres des électrons obtenus avec MCNP4C au niveau de l'interface entre les deux flacons (distance à la source 13 cm)

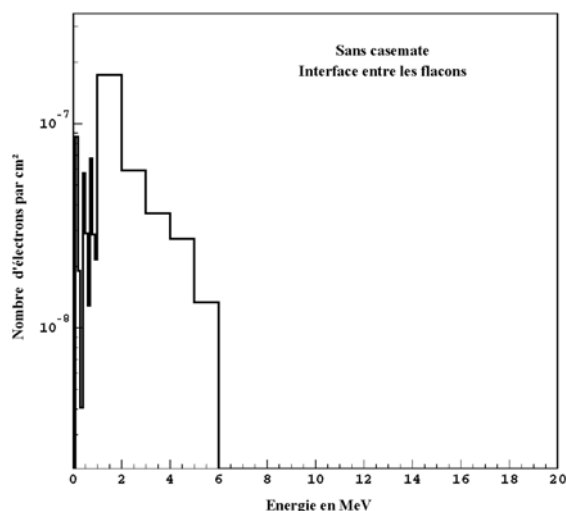


Figure 48 : *Spectre en énergie des électrons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate*

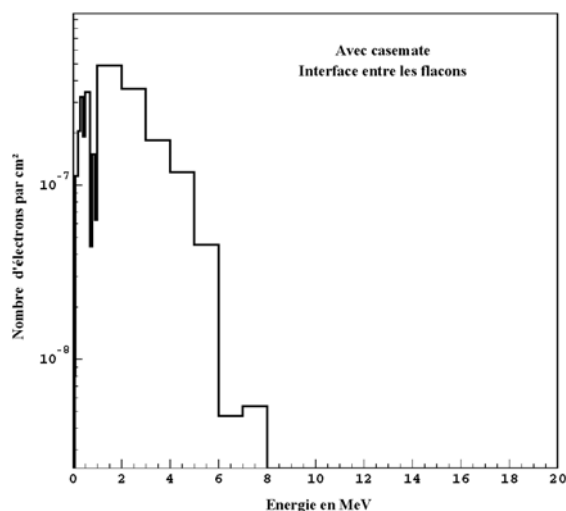


Figure 49 : *Spectre en énergie des électrons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate*

Ces deux figures montrent une très faible proportion d'électrons dans le flux de neutrons primaire. Quantitativement, le nombre total d'électrons par rapport au nombre total de particules (neutrons, photons et électrons) est de 0,17% sans casemate et de 0,70% avec casemate. Nous pouvons noter une légère augmentation de ces proportions par rapport au premier cas.

Sur le plan qualitatif, nous pouvons résumer les différents résultats obtenus dans ce chapitre dans le tableau 14, les grandeurs représentent les pourcentages de neutrons d'énergie dégradée, de photons et d'électrons par rapport au nombre total de particules :

	Sans casemate		Avec casemate	
	Première face	Interface	Première face	Interface
Neutrons d'énergie dégradée	6,38 %	20,13 %	16,03 %	30,46 %
Photons	2,90 %	4,84 %	20,64 %	27,78 %
Electrons	0,11 %	0,17 %	0,42 %	0,70 %

Tableau 14 : Récapitulatif des résultats de spectrométrie obtenus avec MCNP4C

Le code de simulation MCNP4C est un puissant outil qui nous a permis de réaliser une spectrométrie neutrons, photons et électrons dans notre casemate d'irradiation, celle-ci aurait été très difficile à réaliser expérimentalement. Cependant, MCNP4C ne donne pas accès aux détails concernant les reculs chargés créés, par exemple, lors de l'interaction des neutrons avec le milieu biologique. Pour cela il nous est donc apparu nécessaire de concevoir notre propre code de simulation, ce dernier permet une étude plus fine des mécanismes physiques se produisant à l'échelle de la cellule.

L'interprétation des résultats expérimentaux obtenus sur les cellules de mélanome est très complexe : elle met en jeu les phénomènes physiques qui se produisent lors de l'interaction des neutrons et du ralentissement des reculs chargés produits par ces interactions ; les électrons produits à la suite de ces processus peuvent alors engendrer une série d'effets biologiques sur les divers composants de la cellule. Il n'est pas possible dans le cadre de ce travail de traiter l'ensemble des phénomènes ; dans un premier temps nous avons simplement simulé d'une part l'interaction des neutrons avec le milieu cellulaire, la production de particules chargées et d'autre part la production d'électrons d'ionisation créés à partir de ces particules chargées. Il est clair que de telles simulations ne sauraient résoudre les divers problèmes radiobiologiques, mais elles constituent un outil précieux pour une meilleure compréhension des phénomènes, pour mieux orienter les axes de recherche, faire le lien avec d'autres travaux expérimentaux ou simulations déjà existants. Les simulations obtenues à l'aide du code MCNP4C nous ont permis de montrer que le flux de neutrons irradiant les cultures cellulaires n'était pas monoénergétique mais comportait une composante de neutrons d'énergie dégradée d'environ 16,03% au niveau de la face d'entrée du premier flacon. Dans le paragraphe suivant, nous décrivons les simulations élaborées au laboratoire. Ces dernières ont dans un premier temps utilisé une source de neutrons monoénergétiques de 14 MeV. Puis, grâce aux résultats fournis par MCNP nous avons ensuite simulé une source de neutrons comportant une composante de neutrons d'énergie dégradée.

Chapitre 5 : Simulation de l'interaction des neutrons avec le milieu biologique

5.1 Généralités

Beaucoup de codes de simulation ont été réalisés dans le but de décrire l'interaction de particules chargées ou neutres dans des matériaux divers et en particulier dans l'eau dont la composition est proche de celle du milieu biologique [CAS.72], [BRE.77]. Certains de ces codes concernent la formation et la propagation de neutrons rapides à la suite de l'interaction de pions négatifs utilisés pour la radiothérapie, de telles simulations ont été réalisées par Vilaithong et al. [VIL.83]. Ces codes utilisent la méthode de Monte Carlo qui est bien adaptée pour tenir compte de la nature stochastique des phénomènes variés impliqués dans les processus physiques. D'autres codes tels que ceux proposés par [COB.93], [COB.94], [COB.98], [FRO.98], [HER.00], affinent l'analyse de l'interaction de particules chargées avec la matière en simulant les processus physiques (excitations et ionisations des molécules du milieu, avec des temps de l'ordre de 10^{-15} s), les processus physicochimiques (sur un intervalle de temps entre 10^{-15} s et 10^{-12} s), et les processus chimiques (sur un intervalle de temps entre 10^{-12} s et 10^{-6} s).

D'autres simulations ont été élaborées pour décrire l'action des rayonnements sur la molécule d'ADN en particulier, les lésions complexes, les ruptures simples et doubles brins. Citons par exemple les travaux de Nikjoo et al [NIK.91], [NIK.94], [NIK.97], [NIK.99], [NIK.02], Terrissol [TER.94], Friedland et al [FRI.98], [FRI.99], [FRI.02], et Ottolenghi et al [OTT.97] ces deux derniers utilisant respectivement les codes PARTRAC et MOCA15.

Cette liste n'est pas exhaustive, tous ces codes décrivent des problématiques particulières.

Un autre code par contre présente un caractère plus général, il s'agit d'un code de simulation très utilisé par la communauté scientifique : le code MCNP (Monte Carlo N Particles) qui traite le transport des neutrons, photons et/ou électrons dans divers matériaux. L'utilisation de ce code a fait l'objet du chapitre 4 et dans la suite de ce travail, nous aurons à y revenir .

Nous avons réalisé au laboratoire plusieurs simulations décrivant l'interaction directe des neutrons avec le milieu biologique : un premier code très simplifié assimilant la cellule irradiée à une sphère d'eau isolée a permis de montrer la faisabilité d'une telle simulation [NEN.98]. Le code *DIANE* faisant l'objet de ce travail permet de simuler l'interaction des neutrons rapides sur des cellules assimilées à des objets sphériques. Ces cellules peuvent elles mêmes contenir des objets subcellulaires tels que la molécule ADN par exemple. Elles ont un diamètre qui peut soit correspondre à une taille réelle, soit être augmenté, de manière à obtenir une « cellule fictive » qui permet d'optimiser le temps de calcul et la statistique pour certaines études telles que la détermination de la dose déposée. D'autre part, le volume peut être étendu à des dimensions macroscopiques ce qui permet par exemple de simuler l'irradiation de souris. Le « milieu de culture » possède dans ce cas la composition de la matière biologique, cette composition restant valable pour des irradiations de cultures cellulaires in vitro . En effet dans les deux cas les noyaux dominants sont l'oxygène et l'hydrogène dans des proportions très proches. *DIANE* permet également d'obtenir des informations sur la production des électrons d'ionisation à partir des traces des particules chargées émises lors de l'interaction des neutrons.

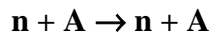
5.2 Simulations

Le code *DIANE* développé au laboratoire comprend deux codes de simulations : TRACE et ELEC. Nous décrivons dans le paragraphe qui suit les principes physiques utilisés pour élaborer ces codes, la géométrie modélisée ainsi que la structure informatique de ces deux programmes.

5.2.1 Les diverses interactions traitées

5.2.1.1 Les diffusions élastiques

Par la diffusion élastique nous entendons une réaction du type :



où A est le noyau cible considéré.

En fait, la section efficace de diffusion élastique est la somme de deux termes :

- La section efficace σ_d de diffusion potentielle qui est une interaction directe : il n'y a pas pénétration de la cible par le neutron, ni formation de noyau composé, mais diffusion de l'onde associée au neutron par le potentiel nucléaire.
- La section efficace σ_c de diffusion élastique résonante, qui correspond au cas où se forme un noyau composé, puis où un neutron est réémis par ce noyau composé. Ce dernier terme est notamment à l'origine de la formation de résonances lorsque l'énergie des neutrons ne dépasse pas quelques MeV :

$$\sigma_{el} = \sigma_d + \sigma_c \quad (56)$$

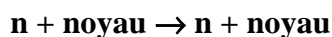
Pour les neutrons d'énergie suffisamment élevée (14 MeV) il n'y a pratiquement pas de diffusion élastique résonante de sorte que :

$$\sigma_{el} \approx \sigma_d$$

a. Diffusion élastique sur les noyaux de $Z > 1$

Les différents calculs sont effectués dans un cadre non relativiste, en effet pour un neutron de 14 MeV la valeur de β est égale à 0,17 et le facteur de Lorentz γ est égal à 1,015.

La réaction est la suivante :



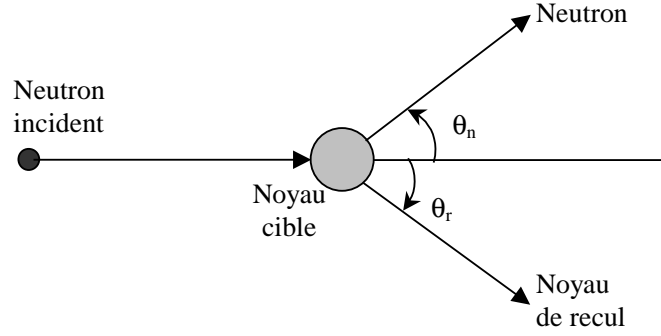


Figure 50 : Diffusion élastique d'un neutron sur un noyau de $Z > 1$

L'énergie cinétique du neutron diffusé dans le système du laboratoire est donnée par la relation suivante :

$$T_n = T_0 \left(\alpha \cdot \cos \theta_n + \sqrt{1 - 2\alpha + (\alpha \cdot \cos \theta_n)^2} \right)^2 \quad (57)$$

où : T_0 est l'énergie cinétique initiale du neutron

$$\alpha = \frac{m}{m + M}$$

m est la masse du neutron

M est la masse du noyau cible

L'énergie cinétique du noyau de recul est donnée par :

$$T_r = T_0 - T_n \quad (58)$$

Dans le cas de cette collision, les particules ne sont pas émises de façon isotrope dans le système du centre de masse. On travaille donc dans le système du laboratoire où la distribution angulaire des neutrons diffusés suit une loi de probabilité paramétrée par Vilaithong [VIL.83]:

$$\sigma(\theta_n) \cong \exp[-\lambda T_n (1 - \cos \theta_n)] \quad (59)$$

où : $\lambda = 1,42\sigma_R$

σ_R est la section efficace totale d'interaction des neutrons sur les noyaux de $Z > 1$

T_n est l'énergie cinétique du neutron en MeV

θ_n est l'angle de diffusion du neutron en radians dans le système du laboratoire

La section efficace différentielle de diffusion élastique peut être également calculée au moyen du modèle optique [MAR.63]. Dans ce cas elle est donnée par la relation suivante :

$$\sigma(\theta) = \left| \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} B_l P_l(\cos \theta) \right|^2 \quad (60)$$

Nous avons limité le développement des polynômes de Legendre à $l = 4$. Rappelons que :

$$P_0(\cos\theta) = 1 \quad (61)$$

$$P_1(\cos\theta) = \cos\theta \quad (62)$$

$$P_2(\cos\theta) = \frac{1}{4}(3\cos 2\theta + 1) \quad (63)$$

$$P_3(\cos\theta) = \frac{1}{8}(5\cos 3\theta + 3\cos\theta) \quad (64)$$

la formule générale étant :

$$P_n(x) = \frac{1}{n!2^n} \frac{d^n}{dx^n} [(x^2 - 1)^n] \quad (65)$$

Nous détaillons le modèle optique en annexe3. Nous avons vérifié que l'utilisation de la paramétrisation de Vilaithong apportait une précision suffisante ainsi que l'indiquent les figures 51 et 52.

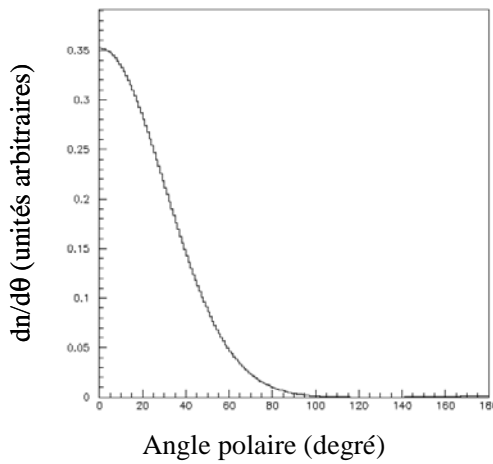


Figure 51 : *Section efficace différentielle modélisée par polynômes de Legendre*

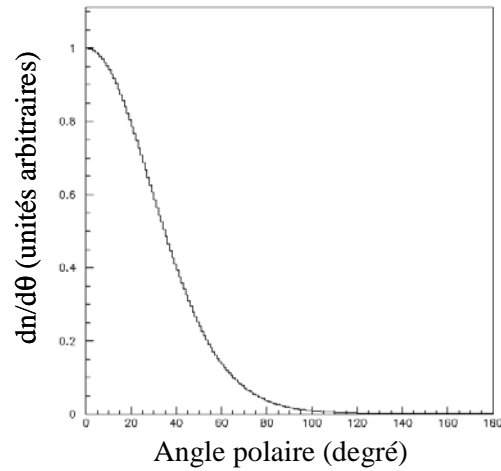


Figure 52 : *Section efficace différentielle modélisée par Vilaithong*

Nous avons tiré l'angle θ_n du neutron diffusé dans le système du laboratoire par une méthode de réjection. L'angle azimutal φ_n étant toujours équiréparti entre 0 et 2π .

L'angle d'émission du noyau de recul θ_r dans le système du laboratoire est obtenu en utilisant la conservation des quantités de mouvement. On obtient la relation suivante :

$$\sin \theta_r = \frac{p_n \sin \theta_n}{p_r} \quad (66)$$

L'angle φ_r est donné par : $\varphi_r = \varphi_n + \pi$

b. Diffusion élastique sur l'hydrogène

La réaction est la suivante : $\mathbf{n} + \mathbf{p} \rightarrow \mathbf{n} + \mathbf{p}$

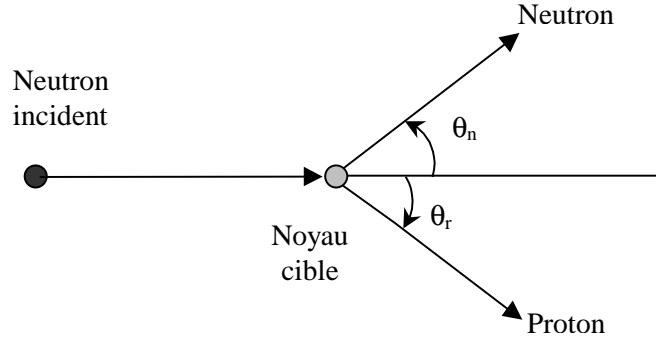


Figure 53 : Diffusion élastique d'un neutron sur l'hydrogène

Comme lors des diffusions élastiques sur les noyaux de $Z > 1$, l'énergie du neutron diffusé dans le repère du laboratoire est donnée par la relation (57) en posant $m = M$, d'où $\alpha = 1/2$

$$T_n = T_0 (\cos \theta_n)^2 \quad (67)$$

L'énergie cinétique du proton de recul est alors donnée par :

$$T_p = T_0 - T_n \quad (68)$$

Dans notre simulation, le traitement de cette collision est réalisé dans le centre de masse. En effet, dans ce système, pour des neutrons de faible énergie, la distribution angulaire des particules émises est isotrope [MOR.63], [BEW.89].

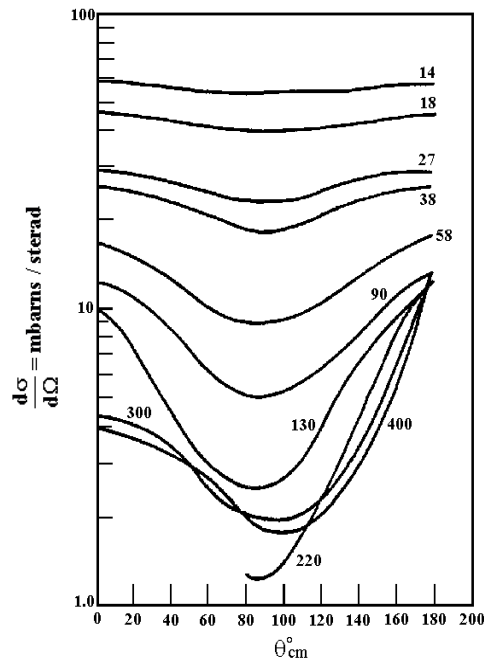


Figure 54 : Sections efficaces différentielles pour différentes énergies incidentes des neutrons

Nous pouvons alors écrire :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega'} = \text{cte} \quad (69)$$

où : $d\Omega' = 2\pi \sin\theta_n' d\theta'$
 $d\Omega' = -2\pi d(\cos\theta_n')$

θ_n' représente l'angle de diffusion du neutron par rapport à la direction du neutron incident dans le repère du centre de masse.

On tire l'angle θ_n' tel que $\cos\theta_n'$ soit équiréparti entre -1 et $+1$. L'angle θ_n dans le repère du laboratoire est lié à θ_n' par la relation suivante :

$$\theta_n = \frac{\theta_n'}{2} \quad (70)$$

L'angle azimutal φ_n a une distribution isotrope entre 0 et 2π dans le repère du laboratoire.

Le proton de recul quant à lui est émis à 90° du neutron dans le repère du laboratoire (dans le repère du centre de masse, les deux particules sont émises avec des quantités de mouvement égales et opposées). Nous avons donc :

$$\begin{cases} \theta_p = \frac{\pi}{2} - \theta_n \\ \varphi_p = \pi + \varphi_n \end{cases} \quad (71)$$

5.2.1.2 Les réactions non élastiques

Nous avons choisi dans ce cas de prendre en compte les réactions suivantes : (n,n') , (n,p) , (n,α) en raison de la valeur élevée de leur section efficace à 14 MeV. Le tableau 15 rassemble les valeurs des sections efficaces d'interaction pour des neutrons de 14 MeV sur divers noyaux en mb.

	H	¹²C	¹⁶O	¹⁴N	³¹P
(n,n')	-	315,08	212,01	65,33	-
(n,p)	-	-	42,79	44,47	90
(n,α)	-	62,3	162,01	80,37	120
Inélastiques	0,03	483,08	652,66	599,65	919,3
Elastiques	689,00	819,22	953,86	969,37	962,5
Totale	689,03	1302,30	1606,52	1569,02	1881,80

Tableau 15 : *Sections efficaces d'interaction pour des neutrons de 14 MeV sur divers noyaux*

Pour décrire ces réactions, nous avons utilisé une théorie d'évaporation nucléaire proposée par Faï [FAI.82], [FAI.83], qui fait l'hypothèse de la formation d'un noyau composé dont la désintégration conduit à l'émission d'une particule légère et d'un noyau de recul. Cette théorie a été conçue pour préciser les différents modes de désintégration (ou désexcitation) des fragments produits lors de la collision d'ions lourds relativistes. En effet, l'absence de

modèle d'évaporation réaliste, pouvant être utilisé à la fois dans la région des masses supérieures et des noyaux légers excités a conduit au développement d'un traitement universel simple du processus d'évaporation nucléaire.

Le raisonnement qui suit est effectué dans le repère du centre de masse (CM).

L'énergie d'excitation du noyau composé (E_0) est donnée par l'expression suivante :

$$E_0 = T_n' + T_{\text{cible}}' + E_{\text{sn}} \quad (72)$$

avec : T_n' l'énergie cinétique du neutron incident dans le repère du centre de masse

T_{cible}' l'énergie cinétique du noyau cible dans le repère du centre de masse

E_{sn} l'énergie nécessaire à la formation du noyau composé

Les expressions de T_n' et T_{cible}' sont les suivantes :

$$T_n' = \frac{p_n'^2}{2M_n} \quad (73) \quad \text{et} \quad T_{\text{cible}}' = \frac{p_n'^2}{2M_{\text{cible}}} \quad (74)$$

avec : p_n' la quantité de mouvement du neutron dans le centre de masse exprimée en MeV/c

M_n la masse du neutron exprimée en MeV/c²

M_{cible} la masse du noyau cible exprimée en MeV/c²

L'expression de E_{sn} est la suivante :

$$E_{\text{sn}} = M_n + M_{\text{cible}} - M_{\text{comp}} \quad (75)$$

avec : M_{comp} la masse du noyau composé

La barrière de potentiel B est définie par :

$$B = S + V \quad (76)$$

où : S est l'énergie de séparation de la particule légère

V est la barrière de potentiel coulombienne

B, S et V sont exprimées en MeV

L'expression de S est la suivante :

$$S = M_{\text{leg}} + M_{\text{recul}} - M_{\text{comp}} \quad (77)$$

avec : M_{leg} la masse de la particule légère éjectée

M_{recul} la masse du noyau de recul

M_{comp} la masse du noyau composé

La barrière coulombienne V a comme expression :

$$V = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{leg} Z_{recul} e^2}{R_{recul} + d_i} \quad (78)$$

où : ϵ_0 est la permittivité du vide
 Z_x représente le numéro atomique de la particule considérée
 R_{recul} est le rayon du noyau de recul : $R_{recul} = r_0 A_{recul}^{1/3}$ avec $r_0 = 1,15$ fm
 d_i est la distance minimale séparant les deux particules évaporées du fait de la répulsion coulombienne

Suivant l'énergie d'excitation du noyau composé, les particules peuvent être émises avec des valeurs d'énergie cinétique discrètes ou selon une distribution calculée à partir de la théorie d'évaporation de Faï décrite ci-dessous.

- Pour que l'évaporation nucléaire soit possible, il faut que l'énergie d'excitation du noyau (E_0) soit supérieure à la barrière de potentiel B.

Le noyau de recul est émis dans des états excités qui suivent une distribution de l'énergie d'excitation donnée par :

$$f(E) = Cte (E_{max} - E) \exp(2\sqrt{a.E}) \quad (79)$$

où : E_{max} est l'énergie maximale disponible après éjection des deux particules
 E est comprise entre 0 et E_{max}
 a est le paramètre de densité de niveau en MeV^{-1}

$$a = \frac{A_{recul}}{8} \times \left(1 - \frac{k_2}{(A_{recul})^{1/3}} \right) \quad (80)$$

avec : A_{recul} le nombre de masse du noyau de recul
 k_2 une constante égale à 0,8

L'énergie maximale disponible après éjection de la particule légère est donnée par :

$$E_{max} = E_0 - S \quad (81)$$

Comme le noyau de recul est émis dans un état excité, l'énergie réellement disponible E_{dispCM} est égale à :

$$E_{dispCM} = E_{max} - E \quad (82)$$

Cette énergie disponible est ensuite communiquée à la particule légère et au noyau de recul sous forme d'énergie cinétique.

$$E_{dispCM} = T'_{recul} + T'_{leg} \quad (83)$$

$$T'_{recul} = \frac{M_{leg} \times E_{dispCM}}{M_{leg} + M_{recul}} \quad (84)$$

$$T'_{leg} = E_{dispCM} - T'_{recul} \quad (85)$$

- Dans le cas où l'énergie d'excitation du noyau composé (E_0) est inférieure à la barrière de potentiel B , la réaction peut se produire à condition que le bilan de masse soit positif : dans ce cas, les particules émises sont mono énergétiques. Nous avons alors utilisé un calcul cinématique simple pour déterminer les énergies cinétiques des particules émises :

Le noyau de recul est émis dans son état fondamental, l'énergie disponible à la suite de la réaction est donnée par :

$$E_d = E_0 - S \quad (86)$$

Cette énergie est ensuite transmise à la particule légère et au noyau de recul sous forme d'énergie cinétique.

On suppose que les deux particules sont émises avec des quantités de mouvement égales et opposées dans le système du centre de masse. Elles sont non relativistes car leur énergie cinétique est petite devant leur énergie de masse au repos.

$$|p'_{leg}| = \sqrt{2M_{leg} \times T'_{leg}} \quad (87)$$

$$|p'_{recul}| = \sqrt{2M_{recul} \times T'_{recul}} \quad (88)$$

or

$$T'_{recul} + T'_{leg} = E_d \quad (89)$$

d'où

$$2M_{leg}(E_d - T'_{recul}) = 2M_{recul} \times T'_{recul} \quad (90)$$

$$T'_{recul} = \frac{M_{leg} \times E_d}{M_{leg} + M_{recul}} \quad (91)$$

$$T'_{leg} = E_d - T'_{recul} \quad (92)$$

Les énergies cinétiques du noyau de recul et de la particule légère dans le système du laboratoire sont obtenues grâce à une transformation de Lorentz.

Dans le système du centre de masse, on suppose que la distribution angulaire des particules émises est isotrope. On tire donc l'angle θ'_1 des particules légères tel que son cosinus soit équidistribué entre -1 et $+1$. L'angle azimutal ϕ'_1 est équiréparti entre 0 et 2π .

Le noyau de recul est émis avec une impulsion égale et opposée à celle de la particule légère évaporée. L'angle d'émission du noyau de recul dans le système du centre de masse est donné par :

$$\begin{cases} \theta'_r = \pi - \theta'_1 \\ \phi'_r = \pi + \phi'_1 \end{cases}$$

Les divers angles dans le système du laboratoire sont obtenus par la transformation de Lorentz citée plus haut.

5.3 Le code de simulation *DIANE*

Pour décrire l'interaction des neutrons avec le milieu cellulaire ou tissulaire, nous avons élaboré le code de simulation *DIANE* (Dose Induite par l'Action de Neutrons Energétiques) permettant d'étudier les dépôts de dose et d'énergie au niveau de la cellule, d'obtenir des statistiques concernant les particules chargées produites, et des informations concernant le spectre d'énergie des électrons d'ionisation émis à partir des traces de particules chargées. Pour des raisons liées à l'optimisation du temps de calcul, le code est divisé en deux programmes. Le premier fournit des informations sur l'énergie des particules chargées émises ainsi que sur leur angle d'émission ; le deuxième est plus particulièrement consacré à la production d'électrons d'ionisation.

5.3.1 La géométrie

Dans notre simulation, les cellules ou les volumes macroscopiques irradiés sont disposés dans un flacon de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) dont les dimensions sont indiquées sur la figure ci-dessous :

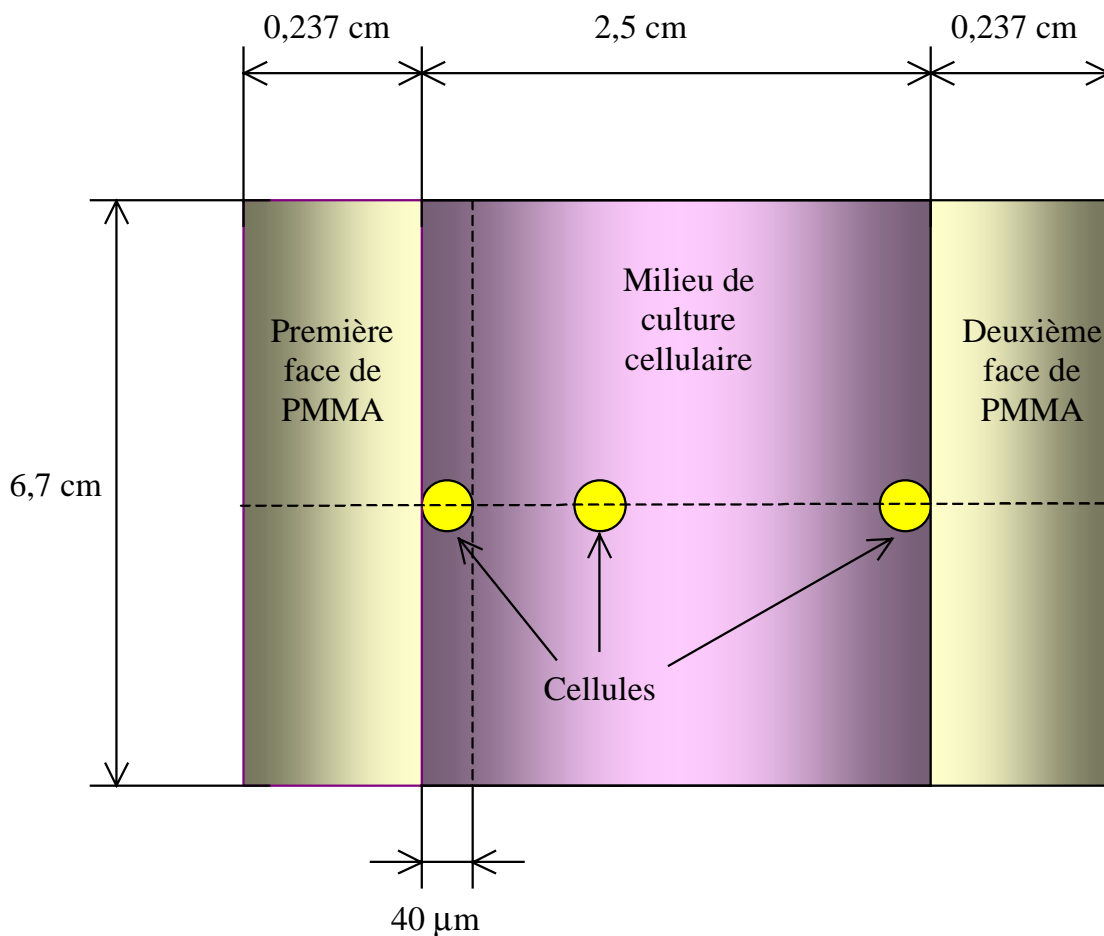


Figure 55 : Coupe du flacon (non à l'échelle) montrant les dimensions des divers milieux modélisés dans le code TRACE et diverses positions pouvant être occupées par la cellule

La cellule est assimilée à une sphère. Il est possible de choisir sa position à l'intérieur du flacon d'irradiation. Nous avons également la possibilité de simuler l'irradiation de volumes macroscopiques (en effet des expériences d'irradiation de souris porteuses de cellules malignes ont été réalisées et doivent être poursuivies).

Les compositions du PMMA et du milieu de culture cellulaire ont été données dans le chapitre 4).

La composition du milieu de culture est identique à celle de la cellule, ceci dans le but de pouvoir simuler l'interaction des neutrons avec des tissus comme par exemple lors de l'irradiation de souris.

5.3.2 Description du programme

Comme nous l'avons dit précédemment, le code de simulation est composé de deux programmes distincts. Le premier, le programme TRACE nous permet d'évaluer l'énergie déposée dans la cellule par les diverses particules chargées créées à la suite de l'interaction des neutrons incidents. Le deuxième, le programme ELEC, nous permet de simuler les électrons produits par ces particules chargées et ainsi de connaître le spectre d'énergie des électrons secondaires au niveau de la cellule ou d'un objet sub-cellulaire.

5.3.2.1 Le programme TRACE

Le programme TRACE est composé d'un programme principal qui fait appel à plusieurs sous-programmes. Le sous programme INTER décrit les interactions élastiques et non élastiques sur les différents noyaux. Le sous programme GEOM nous permet de savoir si la trajectoire de la particule chargée émise coupe ou non le volume cellulaire. Le sous programme SEGMENT permet de calculer le segment de trace qui traverse la cellule et le sous programme PERTE calcule l'énergie déposée le long de ce segment de trace à l'intérieur de la cellule. Bien entendu la trace peut aussi s'arrêter à l'intérieur de la cellule.

a. Le programme principal

Les neutrons incidents ont une énergie égale à 14 MeV et arrivent perpendiculairement à la première face du flacon. En effet, l'angle solide défini par le point source et la surface irradiée est suffisamment petit pour qu'on puisse admettre que les neutrons arrivent sous forme d'un faisceau parallèle. En utilisant un générateur de nombres pseudo-aléatoires, nous déterminons le paramètre d'impact R des neutrons incidents, c'est à dire la distance entre la trajectoire du neutron et le centre de la cellule. La trajectoire du neutron est définie à la fois par R et par son angle azimutal φ qui est uniformément distribué entre 0 et 2π .

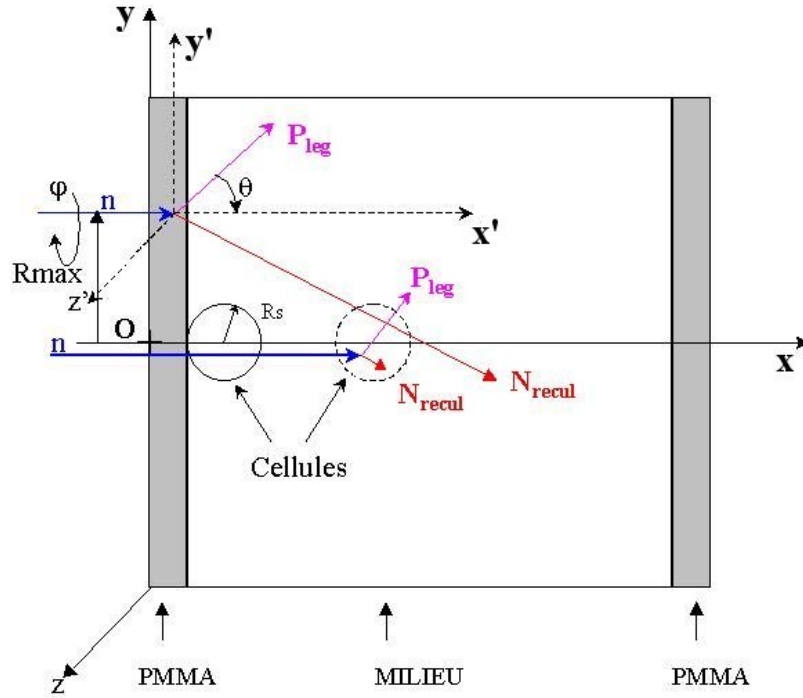


Figure 56 : Géométrie(non à l'échelle) modélisée dans le code TRACE

Le flux de particules incidentes est uniforme dans l'espace, ceci signifie une distribution isotrope par unité de surface :

$$\frac{dn}{dS} = \text{cte} \text{ où } dS \text{ est l'élément de surface}$$

Comme $ds = 2\pi r dr = \pi d(r^2)$ ceci revient à écrire $\frac{dn}{dr^2} = \text{cte}$

On tire un nombre aléatoire u compris entre 0 et 1, on obtient alors la distance R :

$$R^2 = R_{\max}^2 \times u \quad (93)$$

où R_{\max} est le paramètre d'impact maximal que peut avoir un neutron. Il est choisi de manière à prendre en compte toutes les particules chargées qui ont une énergie suffisante pour atteindre la cellule. Nous avons alors :

$$R = R_{\max} \sqrt{u} \quad (94)$$

Ensuite, nous calculons les coordonnées du point d'interaction du neutron. Cette interaction peut avoir lieu dans le PMMA, dans le milieu de culture cellulaire ou directement dans la cellule.

Soit $P(x)$ la densité de probabilité d'interaction du neutron :

$$P(x) = \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad (95)$$

où λ est le libre parcours moyen de la particule dans le matériau traversé.
Le libre parcours moyen est défini à partir du coefficient d'atténuation μ :

$$\lambda = \frac{1}{\mu} \quad (96)$$

où μ est défini par :

$$\mu = \frac{1}{N} \frac{dN}{dx} \quad (97)$$

$\frac{dN}{N}$ est la proportion des particules qui subissent des interactions sur la distance dx . λ correspond à la distance moyenne parcourue entre deux interactions. A titre d'exemple, la figure ci-dessous représente la valeur de λ pour des photons et des neutrons en fonction de leur énergie dans l'eau

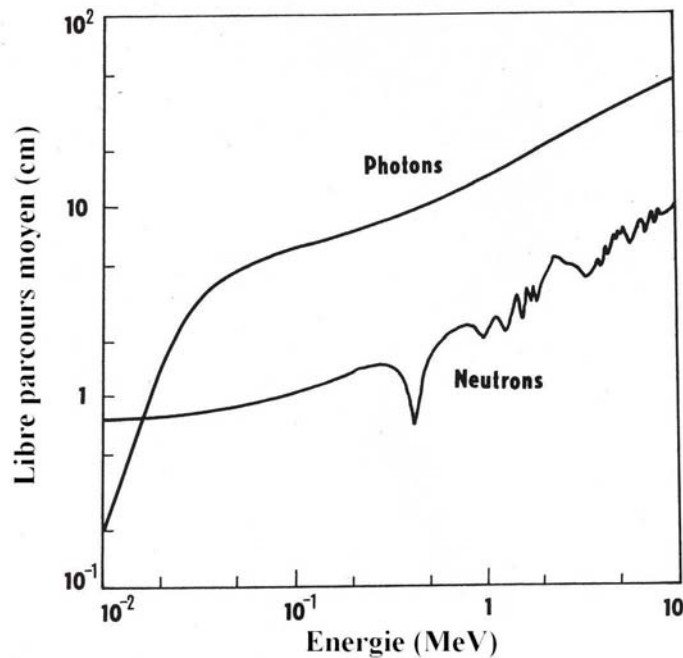


Figure 57 : Libre parcours moyen de photons et de neutrons en fonction de leur énergie dans l'eau tiré de la référence [SAB.95]

Pour N constituants du matériau, on a :

$$\frac{1}{\lambda} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{\lambda_i} \quad (98)$$

$$\lambda_i = \frac{1}{n_i \sigma_i} \quad (99)$$

où : n_i est le nombre d'atome de type i .

σ_i est la section efficace totale d'interaction avec le noyau i .

Soit u un nombre aléatoire compris entre 0 et 1. On a alors :

$$\int_0^x P(x) dx = u \quad (100)$$

$$\int_0^x \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{x}{\lambda}} dx = u \quad (101)$$

$$X = -\lambda \ln(1 - u) \quad (102)$$

X est la distance au bout de laquelle le neutron subit sa première interaction. Si X est supérieur à l'épaisseur du matériau irradié, le neutron traverse ce matériau sans interagir.

Les coordonnées du point d'interaction par rapport à l'origine du repère sont données par :

$$\begin{cases} x_i = -\lambda \ln u \\ y_i = R \sin \varphi \\ z_i = R \cos \varphi \end{cases} \quad (103)$$

Une fois que le point d'interaction du neutron est défini, nous faisons appel aux différents sous programmes cités précédemment pour traiter l'interaction et évaluer l'énergie déposée dans la cellule.

b. Le sous programme INTER

A l'aide du sous programme INTER, nous choisissons le noyau avec lequel le neutron interagit ainsi que le type d'interaction (élastique, (n,n') , (n,p) , (n,α)) en fonction des valeurs des sections efficaces. Quelques exemples de sections efficaces sont donnés en annexe 4

Le traitement est effectué en utilisant les méthodes décrites au paragraphe 5.2.1 pour les réactions élastiques et non élastiques.

Le sous programme INTER fournit alors pour chaque particule chargée émise son énergie et sa direction.

Nous avons aussi intégré dans ce sous programme des compteurs nous donnant le nombre d'interactions qui se produisent avec chaque noyau.

c. Le sous programme GEOM

Ce sous programme a été conçu pour décrire notre situation expérimentale particulière. Il peut être modifié par l'utilisateur du code afin d'être adapté à tout autre dispositif expérimental. GEOM utilise les informations connues (origine du recul chargé, direction) pour vérifier si la trajectoire coupe la sphère représentant la cellule. Nous admettons que les trajectoires sont rectilignes. Le processus est traité de la manière suivante :

Nous déterminons les coordonnées a, b, c du centre de la sphère cellulaire par rapport au point d'interaction.

Le problème est alors simplement celui de l'intersection d'une droite avec une sphère.

La sphère cellulaire est représentée par l'équation :

$$(x - a)^2 + (y - b)^2 + (z - c)^2 - R_s^2 = 0 \quad (104)$$

où R_s est le rayon de la sphère

La droite ayant pour origine le point d'interaction I coupe la surface cellulaire en deux points correspondant à des distances L_1 et L_2 (un seul point si l'interaction a lieu à l'intérieur de la cellule).

Les distances L sont données par les racines de l'équation :

$$(\alpha L - a)^2 + (\beta L - b)^2 + (\gamma L - c)^2 - R_s^2 = 0 \quad (105)$$

où α, β et γ sont les cosinus directeurs de la trajectoire de la particule.

Les racines de l'équation sont les suivantes :

$$L_1 = \alpha a + \beta b + \gamma c + \sqrt{(\alpha a + \beta b + \gamma c)^2 - a^2 - b^2 - c^2 + R_s^2} \quad (106)$$

$$L_2 = \alpha a + \beta b + \gamma c - \sqrt{(\alpha a + \beta b + \gamma c)^2 - a^2 - b^2 - c^2 + R_s^2} \quad (107)$$

Dans tous les cas, nous ne conservons que les racines positives, les racines négatives ne correspondant à aucune réalité physique. Le cas particulier où il n'y a qu'une seule racine positive L correspond à une interaction qui a lieu directement dans la cellule, un compteur placé à ce niveau du programme permet de les comptabiliser. (cf. figure58).

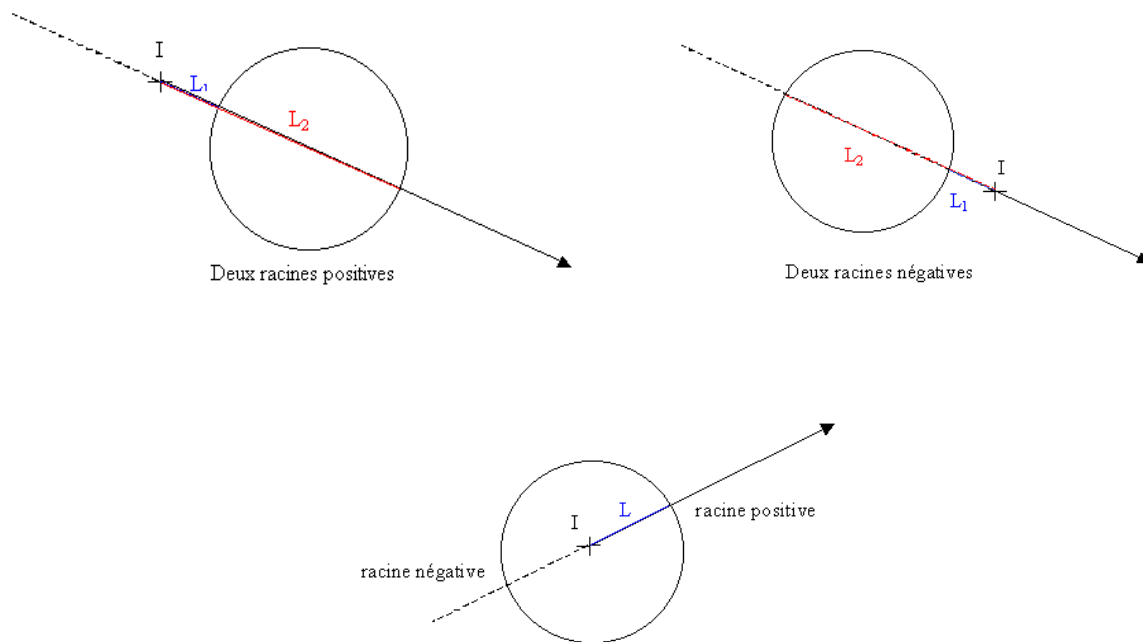


Figure 58 : Schéma représentant les distances L_1 (bleue) et L_2 (rouge) dans les trois cas de figure possibles

d. Le sous programme SEGMENT

Connaissant l'énergie de la particule chargée à l'émission nous calculons son parcours en réalisant une interpolation linéaire entre des valeurs tabulées. Nous avons utilisé des valeurs de parcours en fonction de l'énergie provenant du programme SRIM (Stopping power and Range of Ion in Matter) [ZIE.98] que nous avons mis en forme avant de les insérer dans le programme de simulation. Pour des raisons de simplicité nous avons supposé que les matériaux traversés par les particules chargées pouvaient être assimilés de l'eau, ce qui constitue une très bonne approximation.

Dans le sous programme SEGMENT, nous comparons ensuite les parcours des particules avec les distances L_1 , L_2 et L calculées précédemment par le sous programme GEOM. Ceci nous permet de savoir si les particules traversent ou même s'arrêtent dans la cellule. Nous en déduisons le segment de trace parcouru dans la cellule.

Connaissant ces segments de trace et l'énergie de la particule à son entrée dans la cellule, nous calculons l'énergie qui est déposée dans celle-ci.

Le calcul précis de l'énergie déposée est fait à l'aide d'interpolations linéaires à partir de valeurs de pertes linéiques données par le programme SRIM.

Des compteurs placés dans le sous programme SEGMENT nous indiquent pour chaque type de noyau de recul le nombre de particules qui traversent la cellule et celles qui s'y arrêtent.

Ainsi, avec le programme TRACE nous déterminons l'énergie qui est déposée par chaque type de particule et l'énergie totale déposée dans la cellule. Nous obtenons aussi des informations sur le nombre et le type de particules qui traversent ou s'arrêtent dans la cellule ainsi que le nombre d'interactions directes des neutrons dans la cellule.

Pour passer à l'étape suivante, c'est à dire l'évaluation du spectre d'énergie des électrons d'ionisation émis à partir des traces de particules chargées, nous créons un fichier de sortie du programme TRACE regroupant plusieurs informations concernant chaque particule chargée qui pénètre dans la cellule telles que :

- son énergie à l'entrée de la cellule
- ses angles d'émission
- le type de particule
- les coordonnées du point d'interaction

5.3.2.2 Le programme ELEC

Le fichier de sortie du programme TRACE est relu par le programme ELEC qui traite chaque particule et détermine le spectre d'énergie des électrons émis.

Nous pouvons également évaluer, grâce à des relations parcours-énergie, le spectre d'énergie des électrons au niveau d'un objet sub-cellulaire.

Le sous programme ELEC est composé de plusieurs sous programmes :

- Le sous programme ELECTRON calculant le spectre d'énergie des électrons émis par les particules chargées
- Le sous programme POSITION donnant les coordonnées des points d'émission des électrons
- Le sous programme ROTAX calculant les angles θ et φ de l'électron dans le repère lié au flacon
- Le sous programme GEOMETRIE déterminant si la trajectoire coupe ou non l'objet sub-cellulaire
- Le sous programme RANGE calculant le parcours des électrons
- Le sous programme ENERGIE déterminant l'énergie de l'électron au niveau de l'objet sub-cellulaire

a. Le sous programme ELECTRON

Dans le programme ELEC, chaque segment de trace est découpé en segments élémentaires à partir desquels est émis un électron auquel nous affectons un poids (figure 59). Pour le calcul de ce poids nous avons comparé deux formulations, celle proposée par Butts et Katz [BUT.67] et celle proposée par Cucinotta et al [CUC.95].

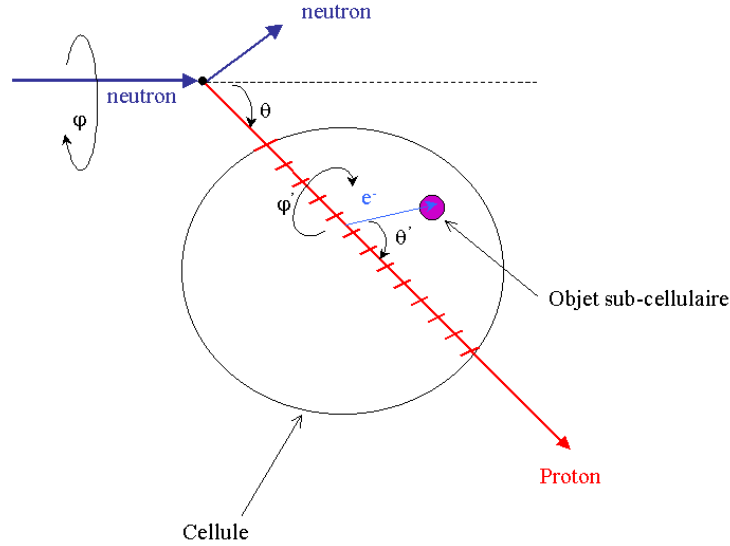


Figure 59 : Schéma représentant un proton traversant la cellule

✱ **La théorie proposée par Butts et Katz**

L'expression ci-dessous donne le nombre d'électrons secondaires émis par unité de longueur de trace, ayant une énergie comprise entre ω et $\omega + d\omega$, produits par un ion de charge effective Z^* se déplaçant avec une vitesse βc .

$$\frac{dn}{d\omega} = \frac{CZ^{*2}}{\beta^2} \frac{1}{\omega^2} \quad (108)$$

où : $\omega < \omega_{\max}$
avec :

$$C = \frac{2\pi N e^4}{m c^2} = 0,85 \frac{\text{eV}}{100 \mu\text{m}} \quad (109)$$

où :

e est la charge de l'électron

m est la masse de l'électron

N est le nombre d'électrons libres par unité de volume du matériau traversé. Nous avons supposé que ce milieu était de l'eau ; $N = 3,35 \cdot 10^{23}$ électrons/cm³

L'énergie maximale que peut avoir un électron éjecté est donnée par :

$$\omega_{\max} = \frac{2m^2\beta^2}{1-\beta^2} \quad (110)$$

Lors de l'émission de l'ion, nous supposons ce dernier entièrement épluché et porteur de la charge Z . Par contre en fin de parcours, l'ion reconstitue son cortège électronique et sa charge doit être remplacée par sa charge effective Z^* telle que :

$$Z^* = Z \left[1 - \exp \left(\frac{-125\beta}{Z^{2/3}} \right) \right] \quad (111)$$

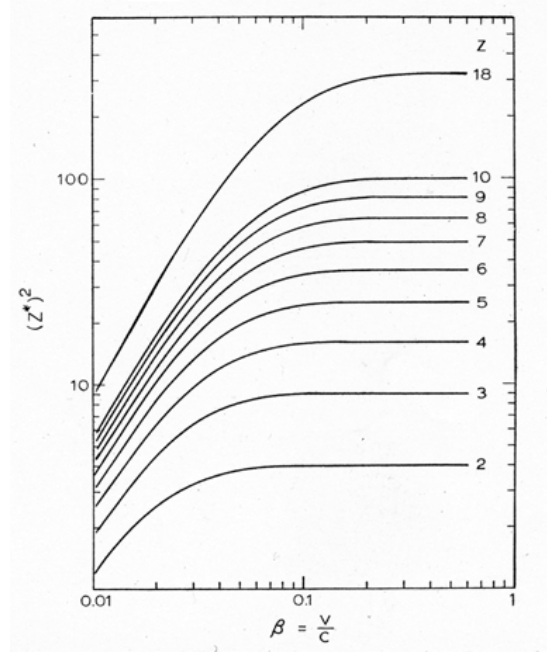


Figure 60 : Charge effective Z^* en fonction de β pour des ions de A allant de 2 à 18

L'électron d'énergie ω est éjecté avec un angle polaire θ par rapport à la trace de l'ion, cet angle est donné par :

$$\cos^2 \theta = \frac{\omega}{\omega_{\max}} \quad (112)$$

L'angle azimutal ϕ est équidistribué entre 0 et 2π autour de la trajectoire de l'ion.

✱ **La théorie proposée par Cucinotta et al**

C'est une formulation plus complète proposée à l'origine par Bradt et Peters [BRA.48]. Nous obtenons le nombre d'électrons libres éjectés par unité de longueur de trace, ayant une énergie comprise entre ω et $\omega + d\omega$:

$$\frac{dn}{d\omega} = \frac{2\pi N Z^{*2} e^4}{mc^2 \beta^2} \frac{1}{\omega^2} \left[1 - \frac{\beta^2 \omega}{\omega_{\max}} + \frac{\pi \beta Z^{*2}}{137} \sqrt{\frac{\omega}{\omega_{\max}}} \left(1 - \frac{\omega}{\omega_{\max}} \right) \right] \quad (113)$$

où : e est la charge de l'électron

m est la masse de l'électron

N est le nombre d'électrons libres par unité de volume de la cible

ω_{\max} est l'énergie maximale qu'un ion peut transférer à un électron libre

Z^* est la charge effective de l'ion

β est la vitesse de l'ion incident rapportée à la vitesse de la lumière

ω_{\max} est donnée par l'expression suivante :

$$\omega_{\max} = \frac{2m^2\beta^2}{1-\beta^2} \quad (111)$$

La charge effective de l'ion est donnée comme précédemment par :

$$Z^* = Z \left[1 - \exp\left(\frac{-125\beta}{Z^{2/3}}\right) \right] \quad (112)$$

Les angles polaire θ et azimutal ϕ sont donnés par les mêmes expressions que celles utilisées dans la paramétrisation de Butts et Katz.

Les observations expérimentales de Rudd et al [RUD.66] ont montré que ω devait être interprété comme l'énergie totale fournie à l'électron éjecté avec une énergie cinétique W de sorte que dans l'équation (113) ω doit être remplacé par :

$$\omega = W + I \quad (114)$$

où I est le potentiel moyen d'ionisation du milieu.

D'autre part, Rudd [RUD.89] a proposé une paramétrisation du spectre d'électrons en utilisant un modèle plus élaboré.

La figure 61 ci-dessous montre une distribution en énergie d'électrons émis à partir d'une trace de proton de 10 MeV. Les deux modèles sont comparés et on observe un accord satisfaisant.

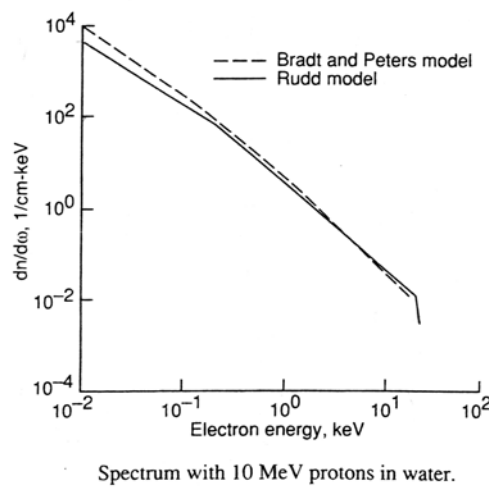


Figure 61 : *Distribution en énergie d'électrons émis à partir d'une trace de proton de 10 MeV*

Par contre pour protons d'énergie faible (50 keV), la figure 62 montre un désaccord très important (au moins un ordre de grandeur) entre les deux théories.

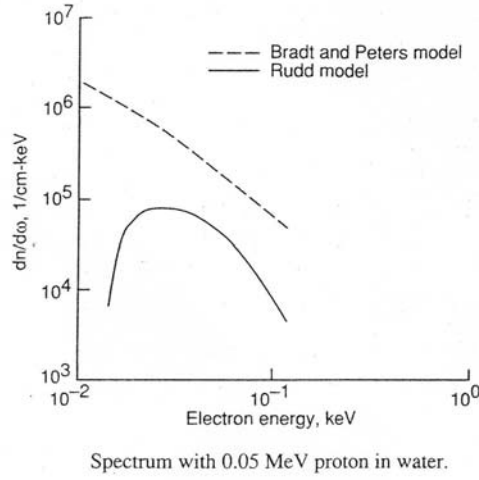


Figure 62 : *Distribution en énergie d'électrons émis à partir d'une trace de proton de 50 keV*

Pratiquement les deux modèles peuvent être considérés comme équivalents pour des protons d'énergie comprise entre 1 MeV et 10 MeV.

Le programme ELEC découpe en petits segments la trace de particule chargée traversant la cellule. Pour chaque petit segment, nous supposons qu'un électron est éjecté avec une énergie ω à un angle θ par rapport à la trace de l'ion avec poids proportionnel à $\frac{dn}{d\omega}$:

$$\text{poids} = \frac{dn}{d\omega} \times \Delta x \times d\omega \quad (115)$$

où Δx est la longueur d'un segment élémentaire.

L'emploi du poids pour le remplissage des histogrammes évite l'emploi d'une méthode de réjection qui utiliserait beaucoup de temps de calcul.

L'énergie ω est tirée de façon équidistribuée entre ω_{\min} et ω_{\max} . ω_{\min} est une énergie seuil déterminée de manière arbitraire.

L'étape suivante consiste à évaluer le spectre d'énergie des électrons qui atteignent un objet sub-cellulaire. Pour cela nous n'avons pas détaillé la trajectoire complexe des électrons émis, nous avons déterminé le parcours des électrons en fonction de leur énergie. Un tel traitement de la trajectoire des électrons permet d'obtenir des informations préliminaires sur leur nombre et leur énergie à une distance donnée de l'axe de la trace. Le traitement complet et précis des trajectoires électroniques pourra faire l'objet d'un travail ultérieur au laboratoire. Les relations parcours-énergie des électrons sont difficiles à évaluer théoriquement à cause de la complexité du problème de transport des électrons. Nous avons donc utilisé des relations empiriques fondées sur des mesures expérimentales. Nous donnons plus loin les détails concernant ces relations.

b. Le sous programme ROTAX

Il permet de calculer les angles d'émission des électrons dans le repère lié au flacon. Il s'agit d'une simple rotation d'axes que nous ne détaillerons pas ici.

c. Le sous programme GEOMETRIE

Sa structure est très semblable celle du programme GEOM qui est un sous-programme de TRACE. Il permet de déterminer les distances géométriques entre le point d'émission de l'électron et l'objet sub-cellulaire. Ces distances seront plus tard utilisées afin de déterminer si l'électron atteint ou non l'objet sub-cellulaire.

d. Le sous programme RANGE

Ce sous programme est destiné à évaluer le parcours des électrons en fonction de leur énergie d'émission. Il utilise des relations parcours énergie que nous détaillons ci-dessous.

✱ ***Les relations parcours énergie pour les électrons***

La première relation utilisée est celle proposée par Cucinotta et al à partir des travaux de Weber [WEB.64] :

$$r = A\omega \left[1 - \frac{B}{1 + C\omega} \right] \quad (116)$$

avec :

$$A = (0,81 \times Z_T^{-0,38} + 0,18) \times 10^{-3} \text{ g}(\text{cm}^2 \cdot \text{keV})^{-1} \quad (117)$$

$$B = 0,21 Z_T^{-0,555} + 0,78 \quad (118)$$

$$C = (1,1 \times Z_T^{0,29} + 0,21) \times 10^{-3} \text{ keV}^{-1} \quad (119)$$

où : Z_T est le nombre atomique moyen de l'eau

La relation inverse fournissant ω en fonction de r s'obtient très facilement.

La deuxième formulation utilisée est proposée par Iskef, Cunningham et Watt [ISK.83]. Il s'agit d'une paramétrisation des **parcours expérimentaux projetés** des électrons d'énergie comprise entre 20 eV et 10 keV. Les expressions utilisées sont les suivantes :

$$r = \left(\frac{A}{Z} \right) \times 2,37 \times 10^{-3} E \quad 20 \text{ eV} \leq E \leq 370 \text{ eV} \quad (120)$$

$$r = \left(\frac{A}{Z} \right) \times 1,294 \times 10^{-4} E^{1,492} \quad 370 \text{ eV} \leq E \leq 10^4 \text{ eV} \quad (121)$$

Les incertitudes sur ces deux relations sont de l'ordre de 20 %.

Pour des énergies inférieures à 20 eV, faute d'informations plus complètes dans ce domaine d'énergie, nous avons supposé que la relation parcours énergie était donnée par une forme linéaire du type :

$$r = k \times E \quad (122)$$

Pour des énergies supérieures à 10^4 eV, nous avons réalisé une interpolation linéaire à partir de données fournies par les bases de données ESTAR [BER.93]. Le programme ESTAR calcule les pouvoirs d'arrêt et les parcours pour des électrons dans des matériaux divers. (Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions by M.J. Berger, J.S. Coursey, and M.A. Zucker),[BER.93]. Dans cette table de données, le pouvoir d'arrêt est utilisé pour calculer la distance nécessaire pour ralentir un électron dans le cadre de l'approximation dite CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) : le calcul suppose que l'électron est ralenti de manière continue à partir de son énergie initiale jusqu'à une énergie finale donnée.

Les diverses approximations employées concernant les parcours, permettent d'évaluer le nombre d'électrons ainsi que leur énergie à une distance donnée de la trace, notre objectif n'étant pas de décrire de manière précise et détaillée les trajectoires électroniques.

e. Le sous programme ENERGIE

Il permet de calculer l'énergie de l'électron au niveau de l'objet subcellulaire. Deux cas peuvent se présenter :

- 1^{er} cas : l'électron est émis à l'extérieur de l'objet sub-cellulaire : c'est le cas de la figure 63. L'utilisation de la relation parcours énergie permet de vérifier si l'électron émis intercepte l'objet sub-cellulaire, dans ce cas la relation inverse $\omega = f(r)$ permet de déterminer l'énergie au point d'interception. La figure ci-dessous illustre cette méthode.

- 2^{ème} cas : l'électron est émis à l'intérieur de l'objet sub-cellulaire : dans ce cas l'énergie comptabilisée est l'énergie d'émission de l'électron. Il s'agit en fait, ainsi que nous le verrons, du cas le plus fréquent.

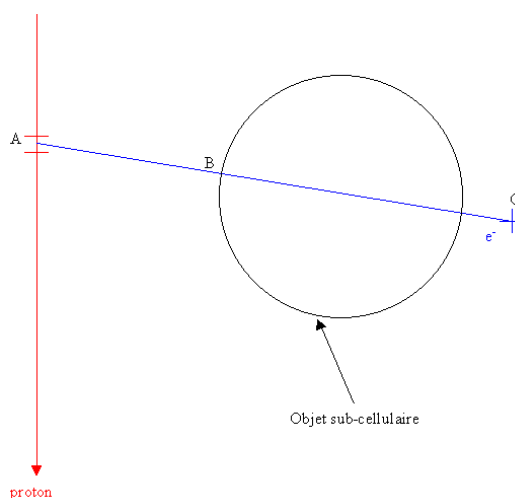


Figure 63 : Schéma représentant le cas où l'électron est émis à l'extérieur de l'objet sub-cellulaire

A : point d'émission de l'électron

AC : parcours de l'électron

AB : distance d'interception

BC : parcours résiduel de l'électron à partir de B

L'énergie de l'électron en B est donnée par $\omega = f(BC)$

Chapitre 6 : Résultats de la simulation

Nous présentons diverses distributions en énergie, en angle ou autre variable (par exemple le paramètre d'impact). Pour chacun de ces histogrammes, sur les figures, l'axe des ordonnées est donné en unités arbitraires : en fait, ces unités arbitraires représentent le nombre de particules par canal. En général, le nombre de canaux est égal à 100. Un canal représente un intervalle donné d'énergie, angle ou autre variable. Nous présentons des résultats et histogrammes fournis d'une part par le programme TRACE puis par le programme ELEC. Certains de ces résultats ou histogrammes permettent de vérifier le bon fonctionnement de chaque programme, d'autres présentent un intérêt physique directement lié à notre étude.

6.1 Le programme TRACE

6.1.1 Le programme TRACE avec des neutrons incidents de 14 MeV

Nous supposons dans un premier temps, que les neutrons sont émis par une source monoénergétique de 14 MeV. Dans ce cas, le nombre de neutrons incidents est égal 10^8 . Les spectres présentés sont des distributions obtenues à partir du point d'interaction du neutron incident. Nous les nommerons « spectres d'émission »

6.1.1.1 Contrôle de quelques distributions obtenues lors des tirages aléatoires initiaux

La figure 64 montre la distribution du paramètre d'impact R du neutron incident.

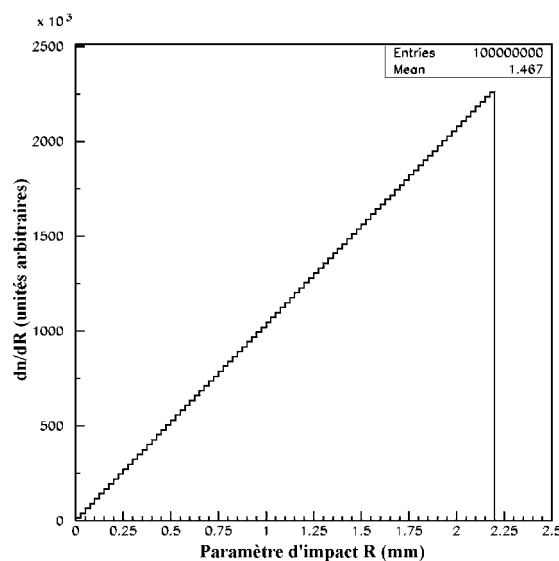


Figure 64 : Distribution du paramètre d'impact R

Le flux de particules incidentes est uniforme dans l'espace, ceci signifie une distribution isotrope par unité de surface. Comme nous l'avons expliqué au paragraphe 5.3.2.1, le paramètre d'impact R est donné par :

$$R^2 = u \times R_{\max}^2 \quad (93)$$

où u est un nombre aléatoire compris entre 0 et 1 et R_{\max} est le paramètre d'impact maximal (ici 2,2 mm correspondant au parcours de protons de 14 MeV dans l'eau)

R est donc obtenu à partir de la relation suivante :

$$R = R_{\max} \sqrt{u} \quad (94)$$

et le paramètre d'impact suit la loi de distribution :

$$\frac{dn}{dR} = 2\pi R \quad (123)$$

La figure 64 montre que cette relation (123) est bien reproduite dans le programme de simulation en utilisant le mode de tirage aléatoire défini par la relation (94).

La figure 65 montre la distribution de l'angle azimutal ϕ du neutron incident. Dans le programme TRACE, nous tirons l'angle ϕ de telle façon qu'il soit uniformément distribué entre 0 et 2π

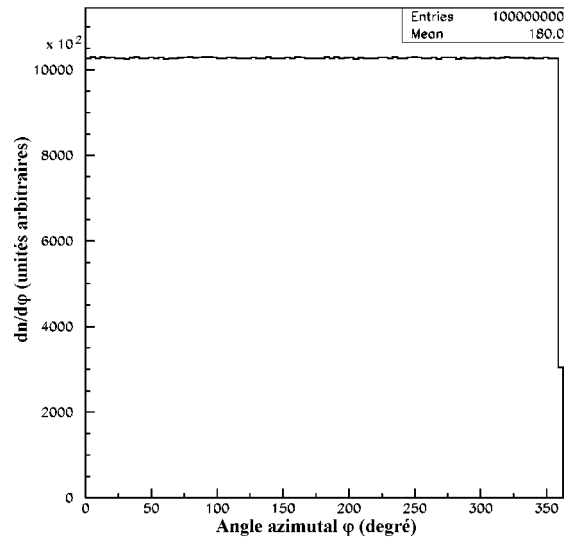


Figure 65 : Distribution de l'angle ϕ

On voit sur la figure précédente que l'angle ϕ est bien équidistribué entre 0 et 360° .

Les deux figures précédentes nous montrent donc que le faisceau de neutrons simulé est bien homogène.

Il s'agit d'un faisceau parallèle alors que dans la réalité les neutrons sont extraits d'une source ponctuelle. Cette approximation est parfaitement justifiée car la distance entre le point source et la cellule (10,5 cm à 13 cm) est grande devant le paramètre d'impact maximal (2,2 mm).

6.1.1.2 Les diffusions élastiques

Les figures 66 et 67 montrent les distributions en énergie et en angle polaire des particules émises à partir du point d'interaction du neutron.

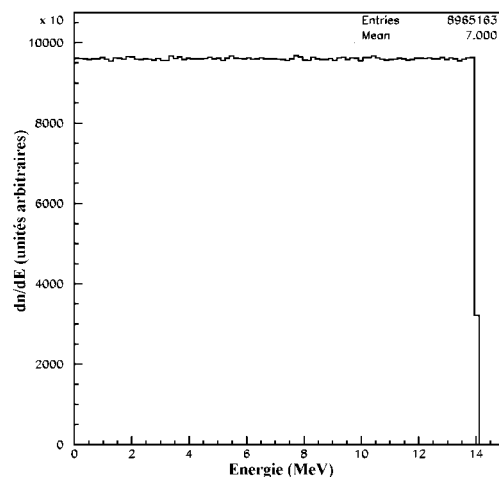


Figure 66 : Distribution en énergie des protons de recul

Sur la figure 66, nous montrons la distribution en énergie des protons issus de la diffusion élastique $n + p \rightarrow n + p$. Cette distribution est isotrope de 0 à 14 MeV. La distribution $\frac{dn}{d\theta}$ de l'angle polaire θ permet de vérifier que le proton de recul ne peut en aucun cas être émis avec un angle θ supérieur à 90° dans le système du laboratoire. Rappelons que la distribution de l'angle polaire est isotrope entre 0° et 180° dans le système du centre de masse.

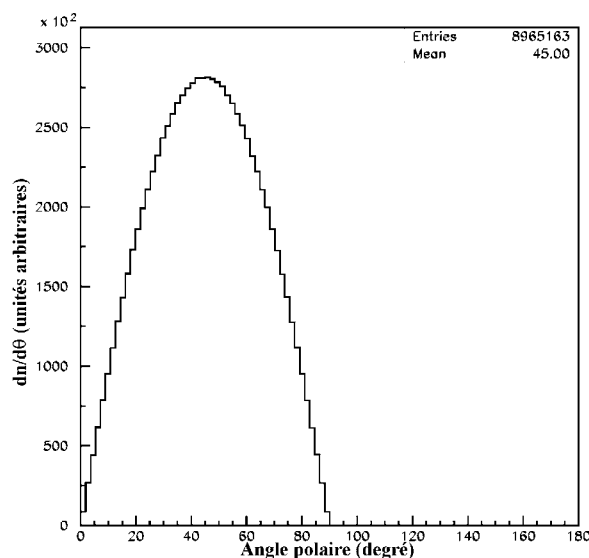


Figure 67 : Distribution de l'angle polaire des protons de recul

Dans le cas de la diffusion élastique $n + A \rightarrow n + A$, nous montrons la distribution en énergie des noyaux de recul sur la figure 68 après diffusion élastique du neutron sur différents noyaux (^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P)

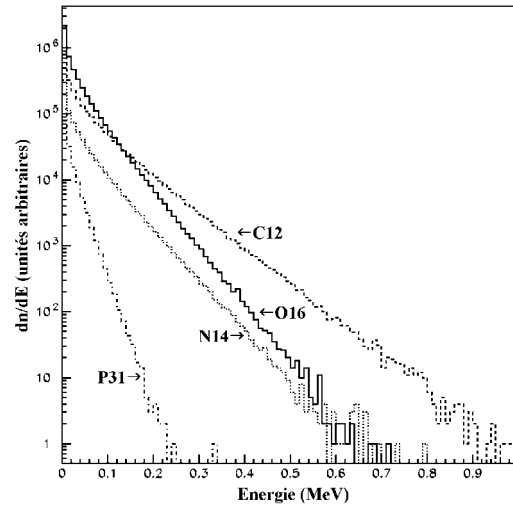


Figure 68 : Distribution en énergie pour les noyaux de recul ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P

Ces noyaux sont émis avec des énergies très faibles (≤ 1 MeV) et correspondent à des neutrons diffusés avec des énergies proches de 14 MeV (figure 69).

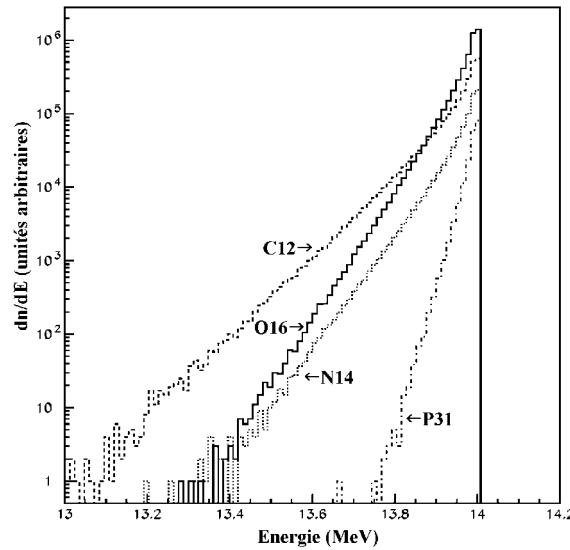
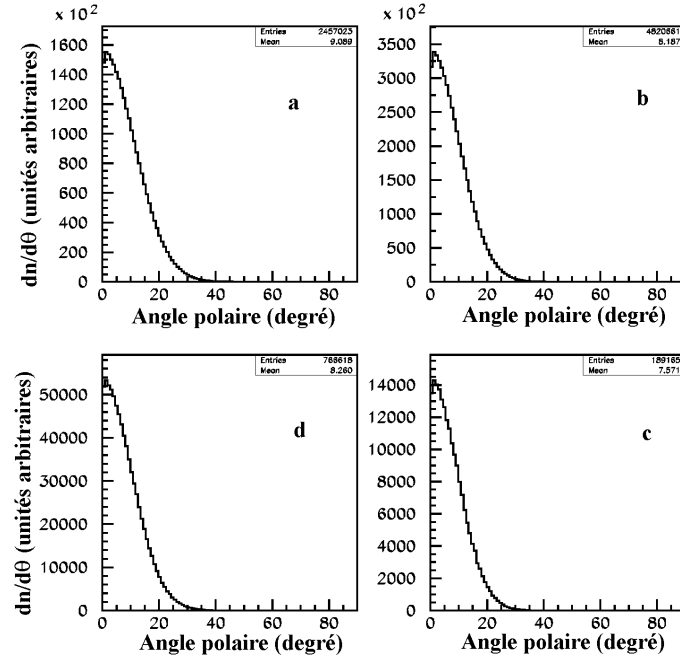


Figure 69 : Distribution en énergie des neutrons émis à la suite de collisions élastiques sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P

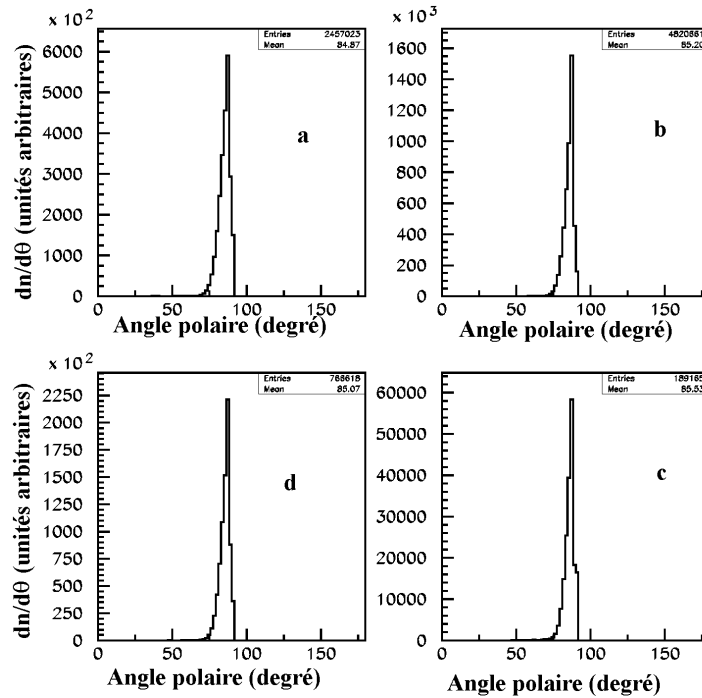
La figure 70 montre la distribution de l'angle polaire du neutron après diffusion élastique sur les différents noyaux.

Ces résultats sont associés à des ions de recul émis à des angles θ proches de 90° dans le système du laboratoire ainsi que le montre la figure 71.



a- Angle polaire du neutron après diffusion élastique sur C12
b- Angle polaire du neutron après diffusion élastique sur O16
c- Angle polaire du neutron après diffusion élastique sur N14
d- Angle polaire du neutron après diffusion élastique sur P31

Figure 70 : Distribution de l'angle polaire du neutron après diffusion élastique sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P



a- Angle polaire du noyau de C12 après diffusion élastique
b- Angle polaire du noyau de O16 après diffusion élastique
c- Angle polaire du noyau de N14 après diffusion élastique
d- Angle polaire du noyau de P31 après diffusion élastique

Figure 71 : Distribution de l'angle polaire des noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P

Ces diverses formes de distributions sont la conséquence des distributions angulaires simulées par la paramétrisation de Vilaithong ou bien par l'emploi du modèle optique.

6.1.1.3 Les interactions non élastiques

Rappelons que beaucoup d'interactions non élastiques interviennent dans notre calcul (n,α), (n,p) et (n,n') sur les noyaux cités précédemment. Nous ne pouvons les citer toutes dans ce paragraphe.

A titre d'exemple nous présentons les résultats de la simulation de deux réactions particulières : $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$ et $^{12}\text{C}(n, n')^2\text{C}$

Sur les figures 72 à 79 nous comparons les spectres d'énergie des particules émises dans le système du laboratoire et dans le système du centre de masse. Dans ce dernier cas, nous vérifions que le rapport des valeurs moyennes des énergies est égal au rapport inverse des masses ce que prévoit la cinématique non relativiste appliquée à ces réactions. La relation suivante doit être vérifiée :

$$\frac{E_{\text{ICM}}}{E_{\text{rCM}}} = \frac{M_{\text{r}}}{M_{\text{l}}} \quad (124)$$

où :

E_{ICM} est l'énergie cinétique de la particule légère en MeV dans le système du centre de masse

E_{rCM} est l'énergie cinétique du noyau de recul en MeV dans le système du centre de masse

M_{l} est la masse atomique de la particule légère en unité de masse atomique

M_{r} est la masse atomique du noyau de recul en unité de masse atomique

* Cas de la réaction : $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$:

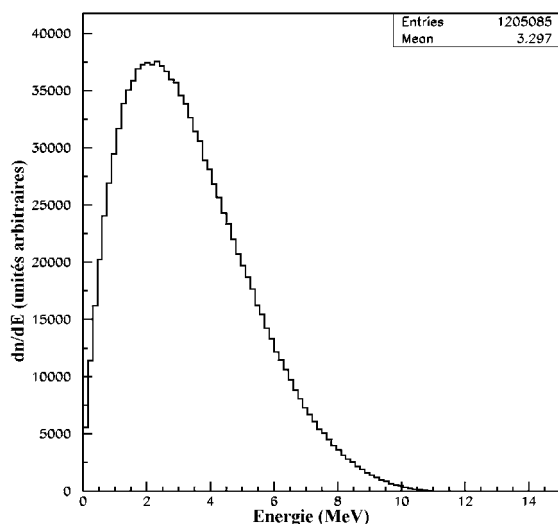


Figure 72 : Energie de la particule alpha dans le système du laboratoire

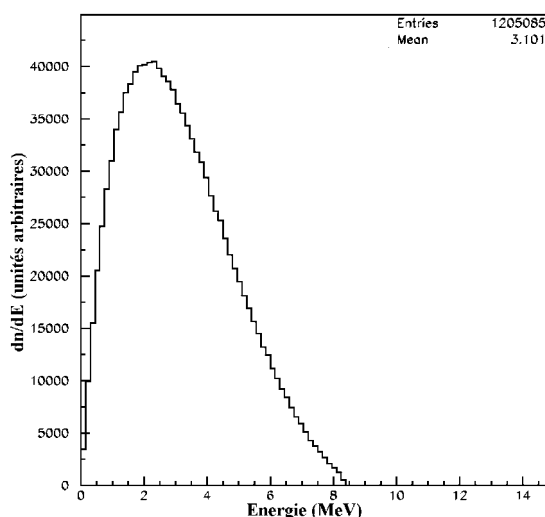


Figure 73 : Energie de la particule alpha dans le système du centre de masse

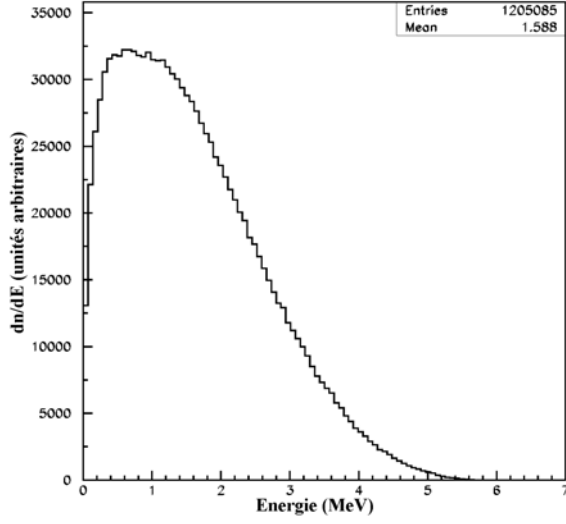


Figure 74 : *Energie du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire*

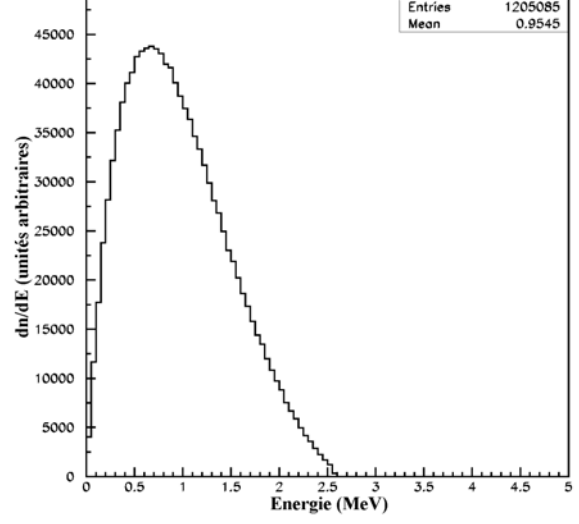


Figure 75 : *Energie du noyau de ^{13}C dans le système du centre de masse*

$$M_{\frac{4}{2}\text{He}} = 4,0026032 \text{ uma}$$

$$M_{\frac{13}{6}\text{C}} = 13,0033548 \text{ uma}$$

Les énergies moyennes dans le système du centre de masse pour la particule alpha et le noyau de ^{13}C sont données par les histogrammes présentés figures 73 et 75 :

$$E_{\frac{4}{2}\text{HeCM}} = 3,101 \text{ MeV}$$

$$E_{\frac{13}{6}\text{CCM}} = 0,9545 \text{ MeV}$$

$$\frac{M_{\frac{13}{6}\text{C}}}{M_{\frac{4}{2}\text{He}}} = \frac{13,0033548}{4,0026032} = 3,2487$$

$$\frac{E_{\frac{4}{2}\text{HeCM}}}{E_{\frac{13}{6}\text{CCM}}} = \frac{3,101}{0,9545} = 3,2488$$

* Cas de la réaction $^{12}_6\text{C}(n, n')^{12}_6\text{C}$:

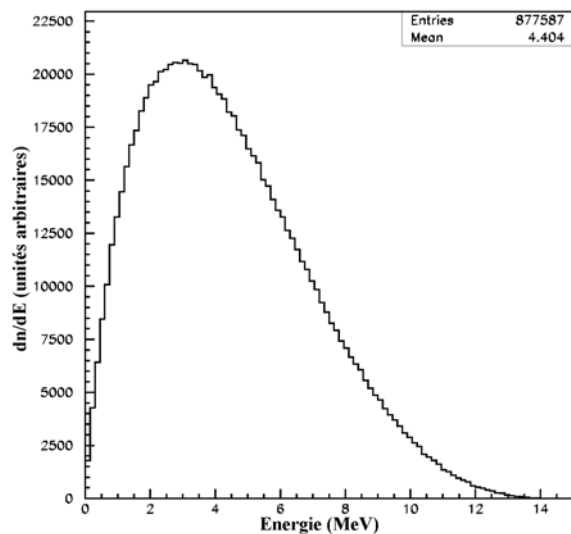


Figure 76 : *Energie du neutron dans le système du laboratoire*

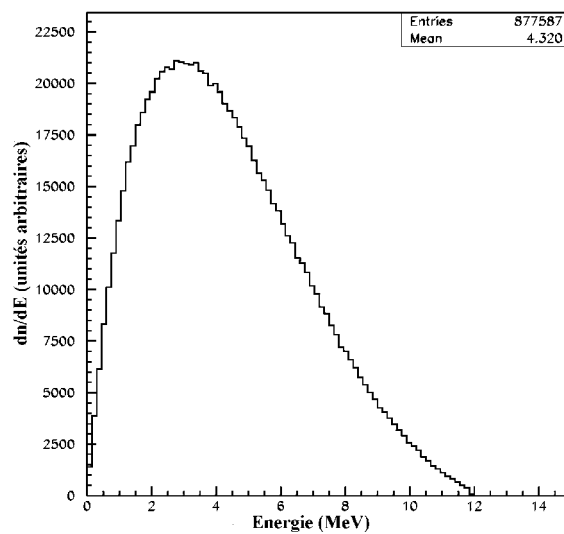


Figure 77 : *Energie du neutron dans le système du centre de masse*

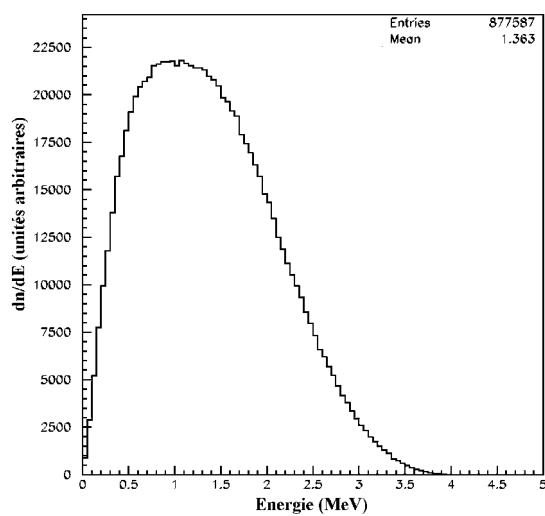


Figure 78 : *Energie du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire*

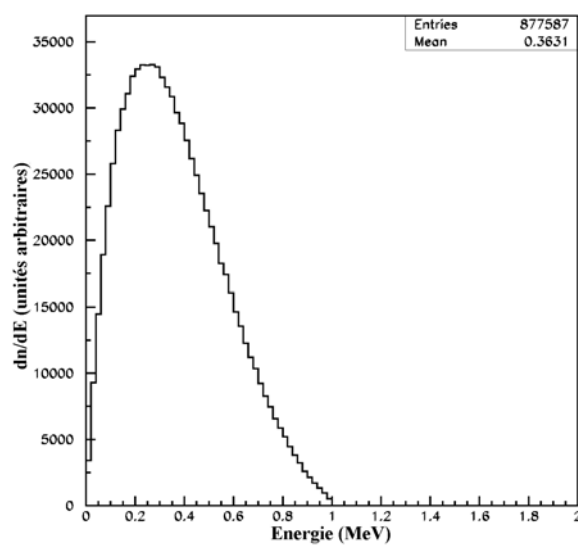


Figure 79 : *Energie du noyau de ^{12}C dans le système du centre de masse*

$$M_n = 1,008664904 \text{ uma}$$

$$M_{^{12}_6\text{C}} = 12,0 \text{ uma}$$

Les énergies moyennes dans le système du centre de masse pour le neutron et le noyau de ^{12}C sont données par les histogrammes présentés figures 77 et 79 :

$$E_{n_{\text{CM}}} = 4,320 \text{ MeV}$$

$$E_{^{12}_6\text{C}_{\text{CM}}} = 0,3631 \text{ MeV}$$

$$\frac{M_{^{12}_6\text{C}}}{M_n} = \frac{12,0}{1,008664904} = 11,8969$$

$$\frac{E_{n_{\text{CM}}}}{E_{^{12}_6\text{C}_{\text{CM}}}} = \frac{4,320}{0,3631} = 11,8975$$

Ces spectres d'énergie peuvent s'étendre jusqu'à des valeurs de plusieurs MeV et par conséquent ces événements peuvent créer des dépôts d'énergie importants à l'intérieur de la cellule.

Pour ces deux réactions, les distributions angulaires sont également montrées sur les figures 80 à 83. Les produits de la réaction peuvent être émis dans un domaine angulaire compris entre 0° et 180° .

* Cas de la réaction $^{16}_8\text{O}(n, \alpha)^{13}_6\text{C}$

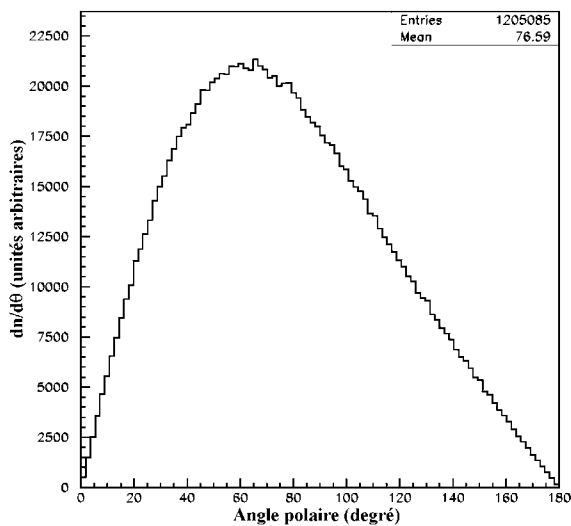


Figure 80 : Angle polaire de l'alpha dans le système du laboratoire

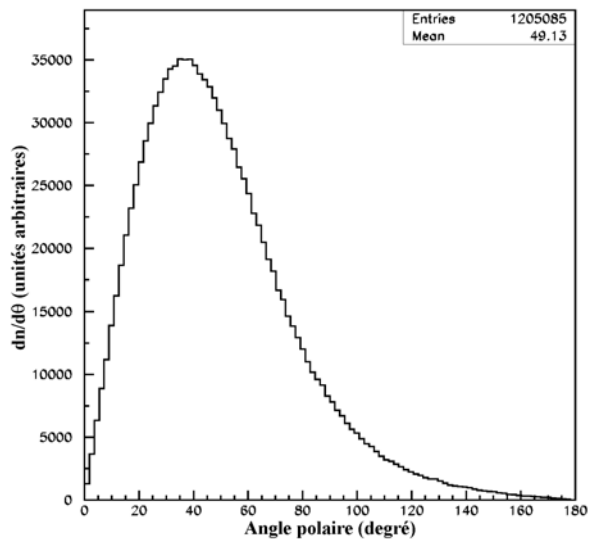


Figure 81 : Angle polaire du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire

* Cas de la réaction $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$

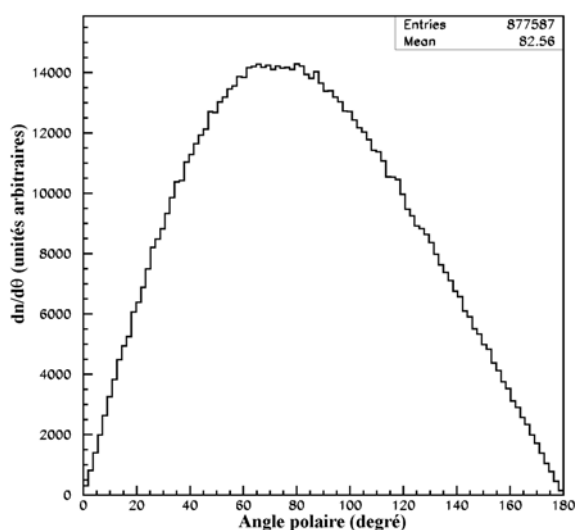


Figure 82 : Angle polaire du neutron dans le système du laboratoire

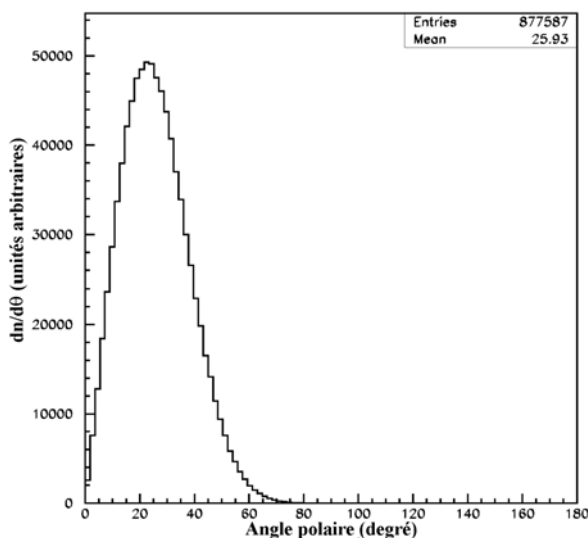


Figure 83 : Angle polaire du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire

Par souci de clarté, nous ne présentons pas les histogrammes correspondant aux autres réactions traitées dans la simulation.

Les différences observées entre les distributions angulaires des éjectiles issus des deux réactions s'expliquent par le fait que les rapports des masses des particules émises sont très différents : 4/13 pour la réaction $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$ et 1/12 pour la réaction $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$.

D'autre part, les particules émises lors d'interactions inélastiques ont des distributions angulaires plus étalées que pour les diffusions élastiques $n + \text{noyau}$. L'effet de « boost » provoqué par l'entraînement du centre de masse s'observe clairement sur ces distributions angulaires.

6.1.2 Le programme TRACE avec des neutrons incidents d'énergie uniformément répartie entre 0 et 14 MeV

Nous nous intéressons dans ce paragraphe aux neutrons d'énergie dégradée dont la présence a été mise en évidence par la simulation MCNP. Afin de simplifier la procédure, nous supposons que ces derniers sont émis avec un spectre d'énergie équidistribué entre 0 et 14 MeV. Dans ce cas, nous avons dû intégrer de nombreuses tables de sections efficaces [CHA.02] ce qui allonge considérablement le temps de calcul. Le nombre de neutrons incidents est égal à 10^8 . Rappelons que les histogrammes présentés sont des distributions obtenues à partir du point d'interaction du neutron incident (spectres d'émission).

6.1.2.1 Les diffusions élastiques

Sur les figures 84 et 85, nous montrons la distribution en énergie des protons issus de la diffusion élastique $n + p \rightarrow n + p$.

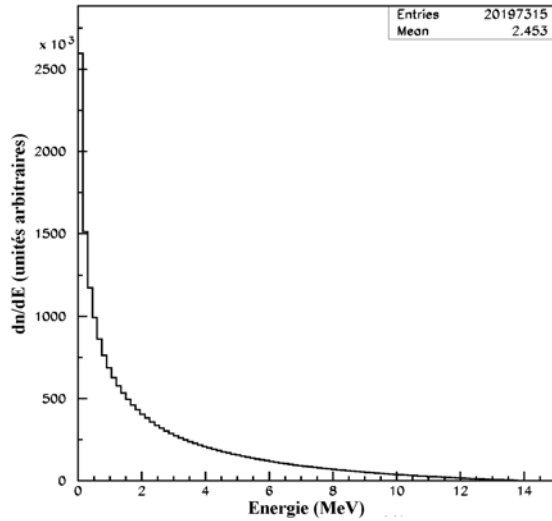


Figure 84 : Spectre d'énergie du proton de recul après diffusion élastique sur H

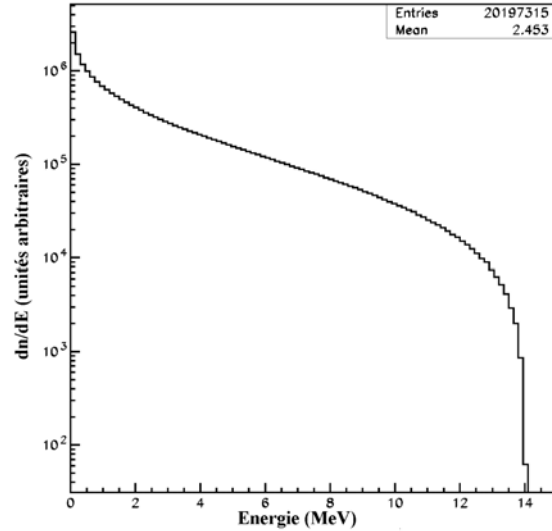


Figure 85 : Spectre d'énergie du proton de recul après diffusion élastique sur H en coordonnées semi-logarithmiques

Cette distribution n'est plus isotrope de 0 à 14 MeV, en effet, pour des neutrons incidents non monoénergétiques, la section efficace d'interaction varie considérablement en fonction de l'énergie. Cette dernière est montrée sur la figure 86. On passe de 30,3 barns pour des neutrons thermiques (0,025 eV) à 0,689 barns pour des neutrons de 14 MeV.

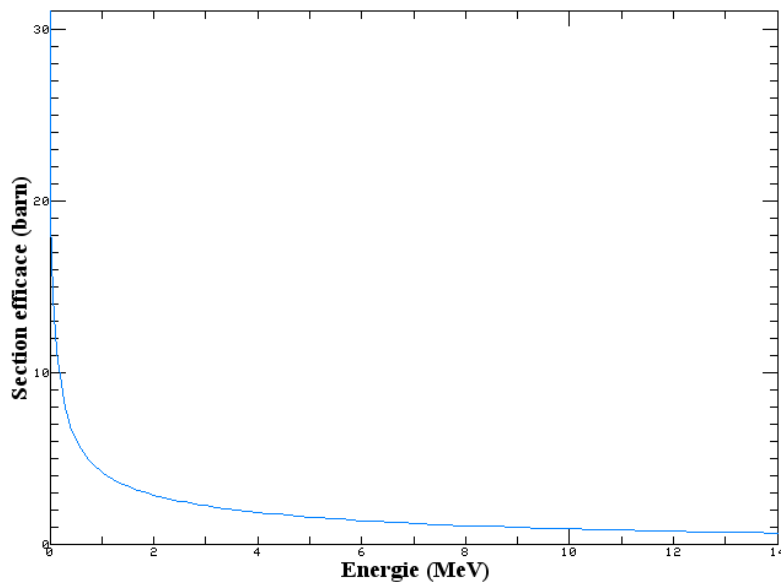


Figure 86 : Section efficace de diffusion élastique sur H

De même que pour des neutrons incidents de 14 MeV, la distribution de l'angle polaire $\frac{dn}{d\theta}$ du proton de recul (figure 87) permet de vérifier que celui-ci ne peut être émis avec un angle supérieur à 90° .

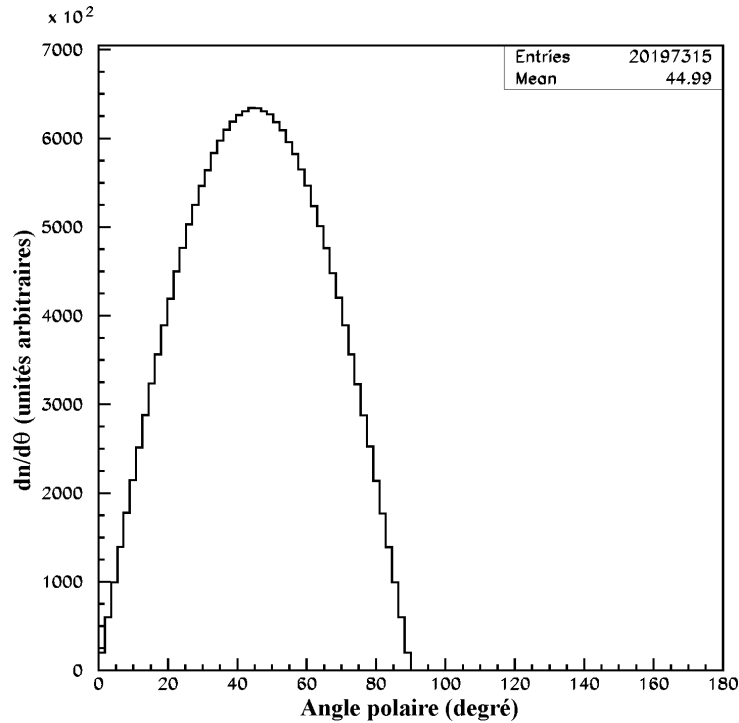


Figure 87 : Distribution de l'angle polaire du proton de recul

Dans le cas de la diffusion élastique $n + A \rightarrow n + A$, nous montrons la distribution en énergie des noyaux de recul ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P sur la figure 88.

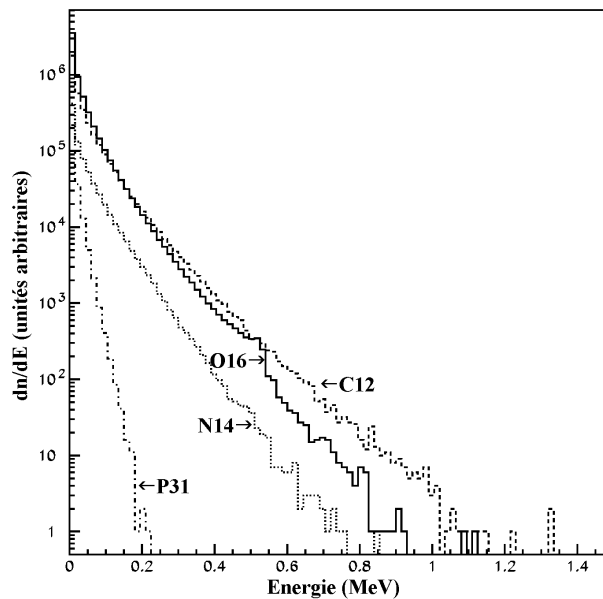


Figure 88 : Distribution en énergie des noyaux de recul ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P après diffusion élastique

Ces distributions sont peu différentes de celles observées avec des neutrons monoénergétiques de 14 MeV. Notons que sur les figures 68 et 88 le contenu par canal des différents spectres dépend à la fois du nombre de noyaux cibles dans les milieux traversés et de la valeur des sections efficaces, ce qui explique le décalage du spectre de ^{16}O par rapport aux autres noyaux.

Les spectres en énergie des neutrons émis à la suite de ces collisions élastiques sur ces quatre types de noyaux sont représentés sur les figures ci-dessous.

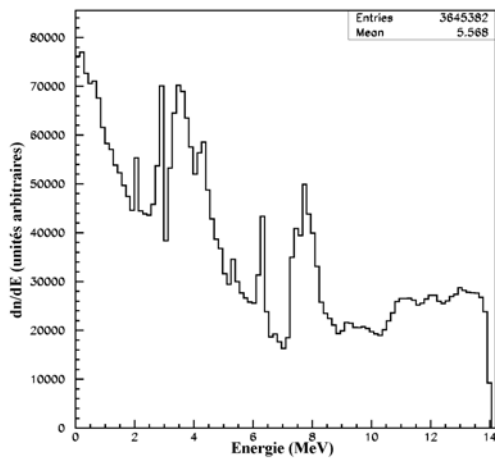


Figure 89 : *Energie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{12}C*

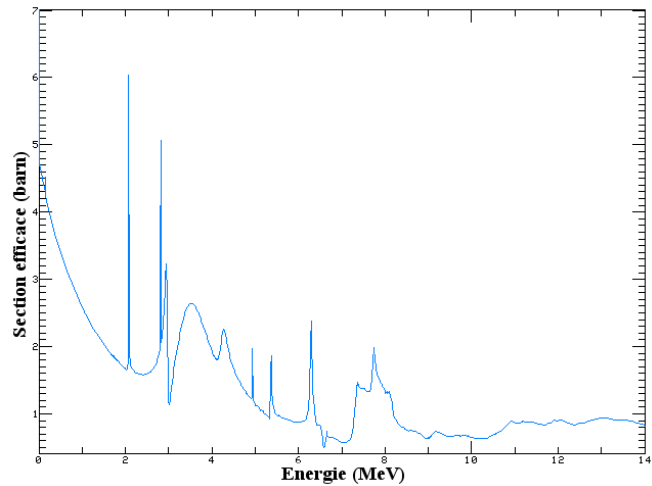


Figure 90 : *Section efficace d'interaction élastique sur ^{12}C*

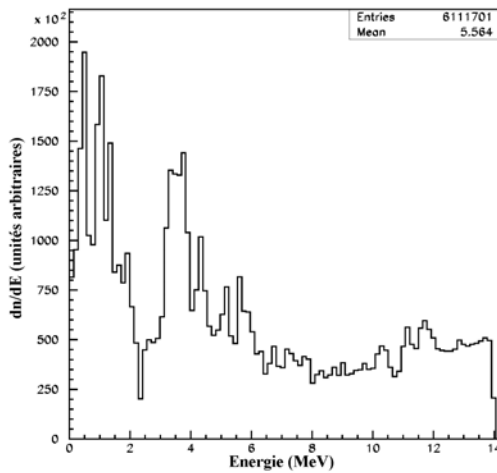


Figure 91 : *Energie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{16}O*

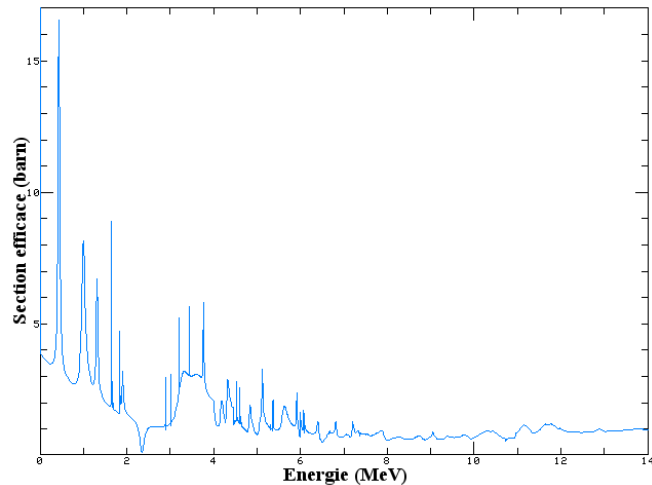


Figure 92 : *Section efficace d'interaction élastique sur ^{16}O*

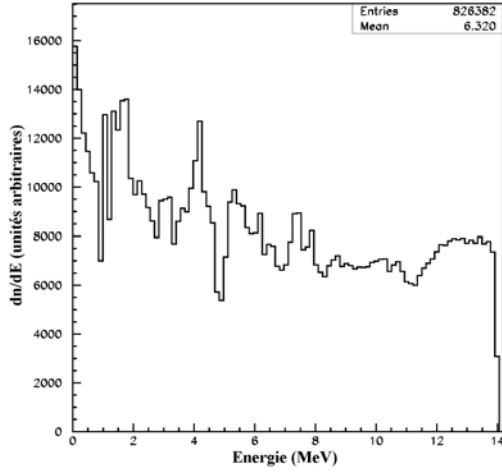


Figure 93 : Energie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{14}N

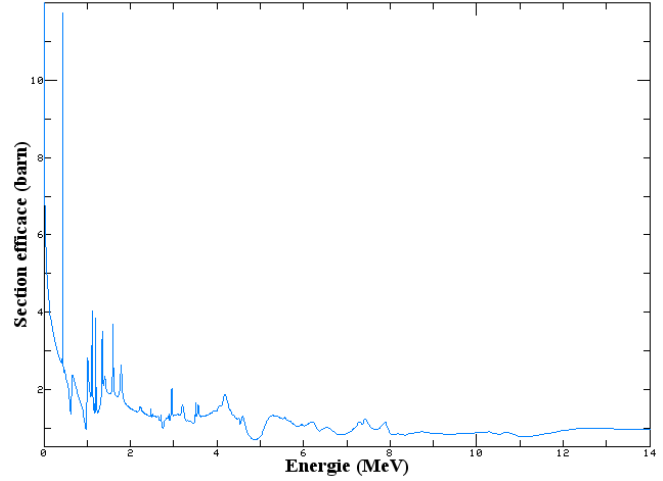


Figure 94 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{14}N

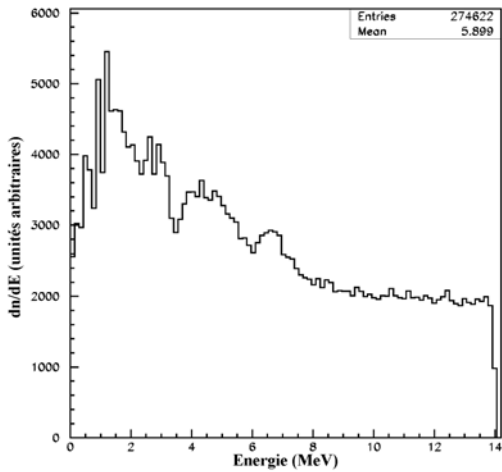


Figure 95 : Energie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{31}P

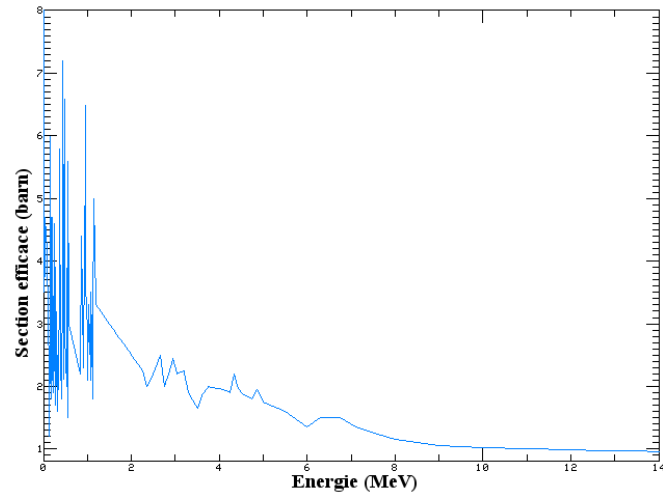


Figure 96 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{31}P

Pour chacun des histogrammes obtenus, nous avons réalisé une comparaison avec les sections efficaces totales de collisions élastiques qui sont utilisées dans notre code de simulation TRACE. On peut remarquer que les distributions en énergie des neutrons présentent certaines similitudes avec les formes des sections efficaces. Toutefois, en raison des largeurs de canaux utilisés dans les histogrammes, il n'est pas possible de reproduire exactement la finesse de certains pics de résonance.

Les distributions $\frac{dn}{d\theta}$ des angles de diffusion des neutrons et des noyaux de recul sont présentées sur les figures ci-dessous.

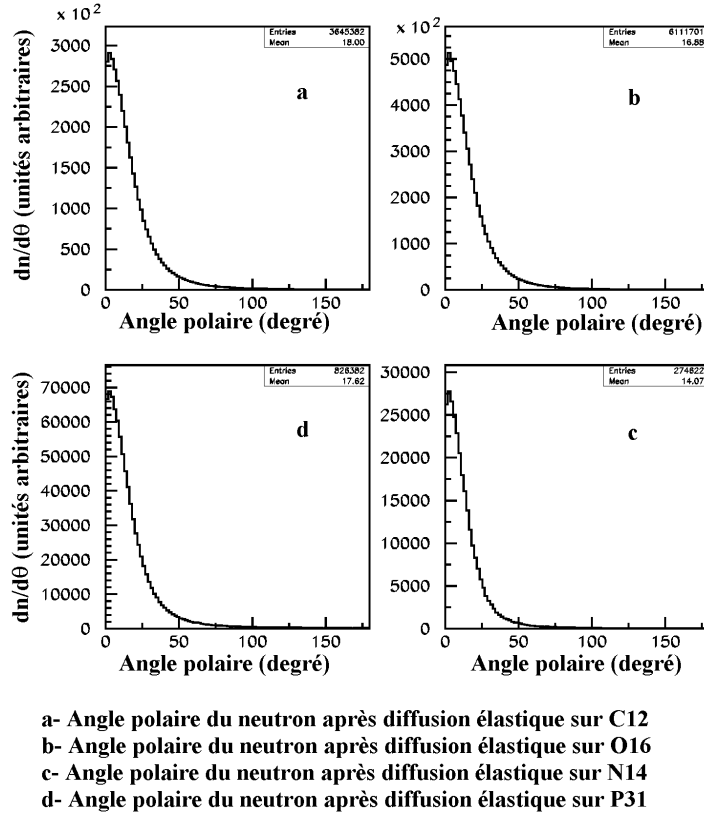


Figure 97 : Distribution de l'angle polaire du neutron après diffusion élastique sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P

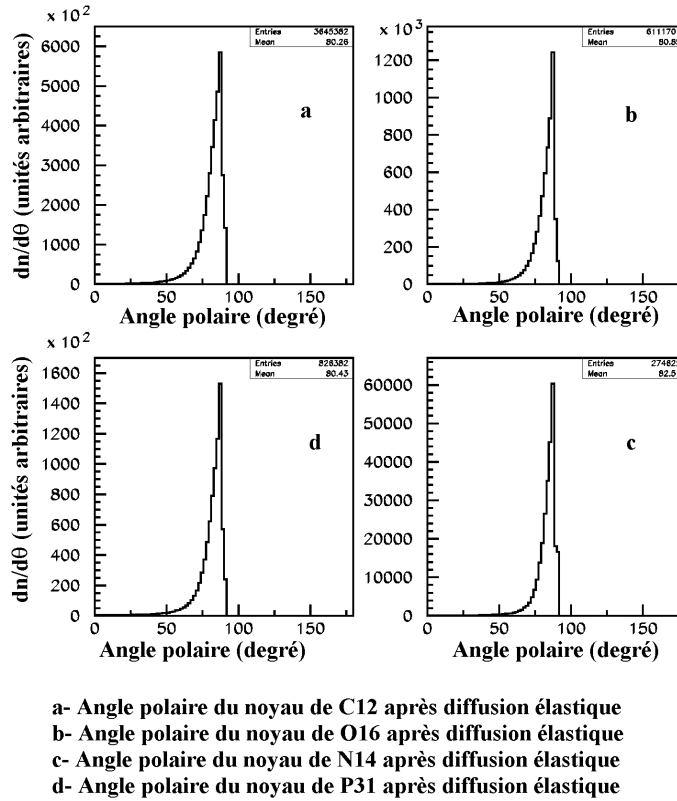


Figure 98 : Distribution de l'angle polaire des noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P

Neutrons diffusés sur les noyaux de	Valeur moyenne de θ (degré) ^{12}C	Valeur moyenne de θ (degré) ^{16}O	Valeur moyenne de θ (degré) ^{14}N	Valeur moyenne de θ (degré) ^{31}P
Neutrons 14 MeV	9,089	8,187	8,260	7,571
Neutrons d'énergie dégradée	18,00	16,88	17,62	14,07

Tableau 16 : Comparaison des valeurs moyennes de l'angle θ (degré) des neutrons après diffusions élastiques sur différents noyaux de recul avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée

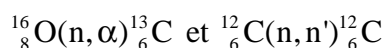
Noyaux de recul	Valeur moyenne de θ (degré) ^{12}C	Valeur moyenne de θ (degré) ^{16}O	Valeur moyenne de θ (degré) ^{14}N	Valeur moyenne de θ (degré) ^{31}P
Neutrons 14 MeV	84,87	85,20	85,07	85,53
Neutrons d'énergie dégradée	80,26	80,85	80,43	82,51

Tableau 17 : Comparaison des valeurs moyennes de l'angle θ (degré) des différents noyaux de recul lors des diffusions élastiques avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée

Les tableaux ci-dessus représentent les valeurs moyennes des distributions angulaires, pour le neutron diffusé et le noyau de recul dans la diffusion élastique sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P dans le cas de neutrons incidents de 14 MeV ou dans le cas de neutrons d'énergie dégradée. Ces tableaux montrent que l'angle moyen d'émission du neutron est supérieur dans le cas des neutrons incidents d'énergie dégradée, par rapport aux neutrons de 14 MeV. Par contre, l'angle moyen d'émission des noyaux de recul est inférieur. Ces résultats sont tout à fait logiques : en effet pour des neutrons incidents de 14 MeV, le neutron diffusé est émis préférentiellement à des angles très petits et le recul associé est émis à des angles très proches de 90° , ainsi que le prévoit la cinématique non relativiste.

6.1.2.2 Les diffusions inélastiques

Nous reprenons dans ce paragraphe le cas des réactions nucléaires :



Les figures suivantes représentent les distributions en énergie des particules issues de ces deux réactions nucléaires.

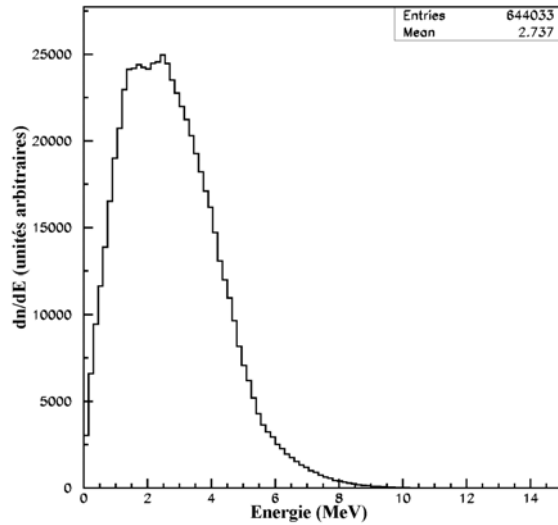


Figure 99 : Energie de la particule alpha dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$

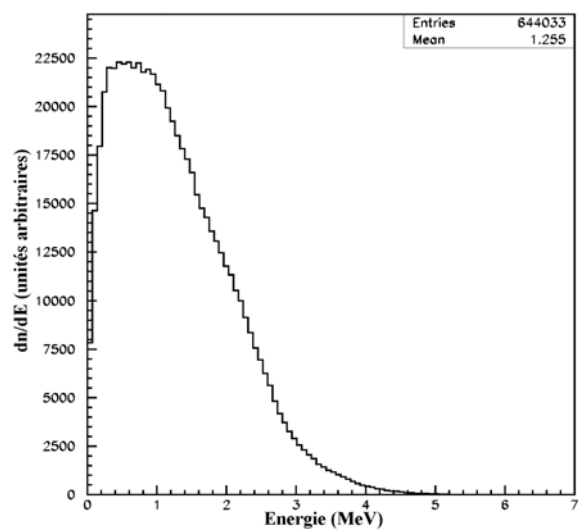


Figure 100 : Energie du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$

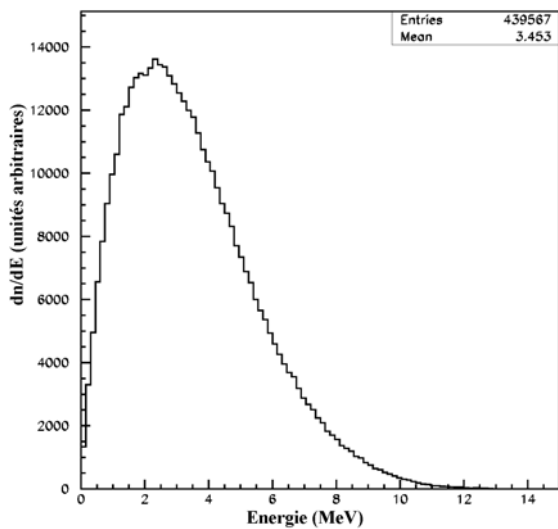


Figure 101 : Energie du neutron diffusé dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$

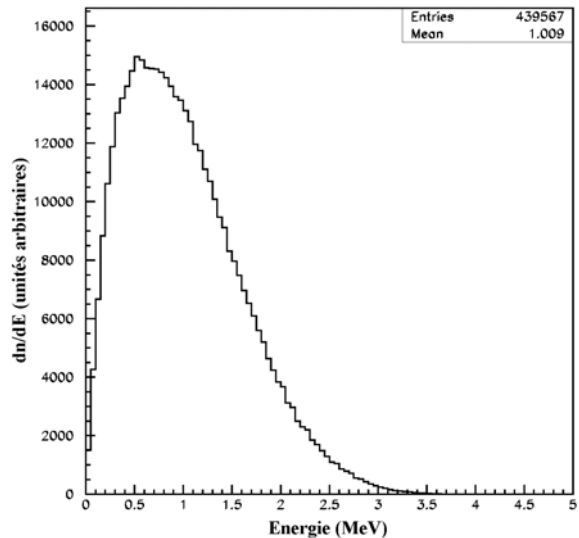


Figure 102 : Energie du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$

Nous pouvons faire deux remarques :

- d'une part la forme générale des spectres est la même que dans le cas de neutrons monoénergétiques de 14 MeV.
- Les valeurs moyennes des distributions en énergie sont toutefois inférieures dans le cas de neutrons d'énergie dégradée, ainsi que l'indique le tableau ci-dessous.

	Valeur moyenne de l'énergie (MeV) ^4He	Valeur moyenne de l'énergie (MeV) ^{13}C	Valeur moyenne de l'énergie (MeV) neutron	Valeur moyenne de l'énergie (MeV) ^{12}C
Neutrons 14 MeV	3,297	1,588	4,404	1,363
Neutrons d'énergie dégradée	2,737	1,255	3,453	1,009

Tableau 18 : Comparaison des valeurs moyennes des distributions en énergies des produits des réactions $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$ et $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$ avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée

Les figures suivantes représentent les distributions en angle polaire des particules issues des réactions nucléaires : $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$ et $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$

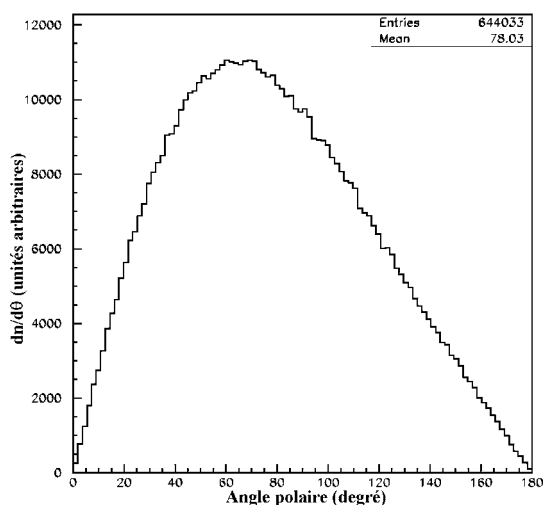


Figure 103 : Angle polaire de la particule alpha dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$

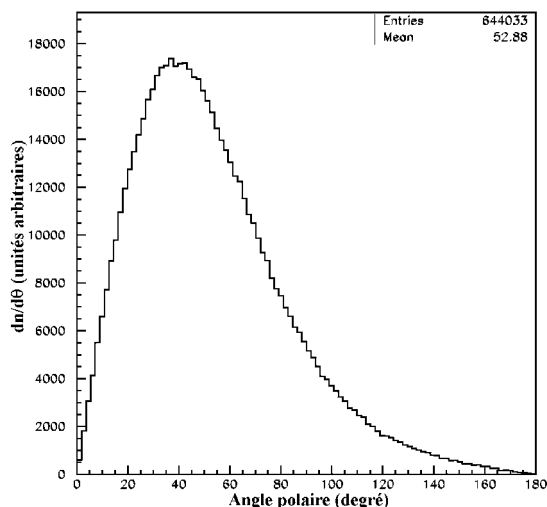


Figure 104 : Angle polaire du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$

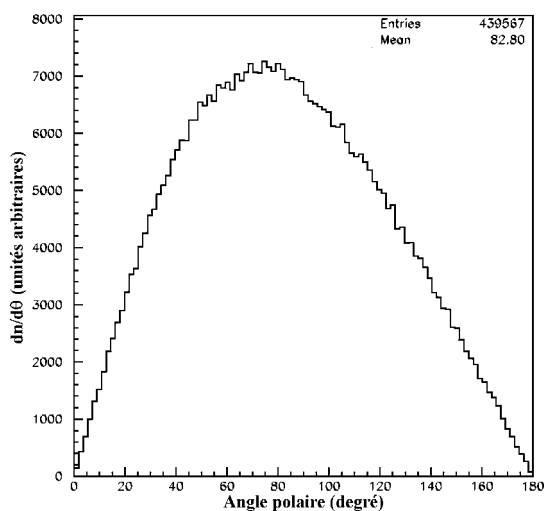


Figure 105 : Angle polaire du neutron diffusé dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$

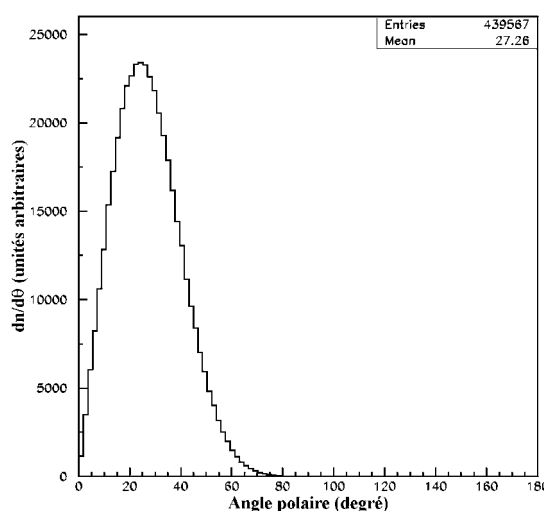


Figure 106 : Angle polaire du noyau de ^{12}C dans le système du Laboratoire $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$

On remarquera simplement que les valeurs moyennes des distributions sont légèrement plus élevées que dans le cas de neutrons incidents de 14 MeV, ce qui est lié à la vitesse d'entraînement élevée du noyau composé.

6.1.3 Rôle des contraintes géométriques imposées par la présence de la cellule

Nous présentons dans ce paragraphe, des histogrammes obtenus à partir du programme TRACE, avec des neutrons incidents monoénergétiques de 14 MeV. Les spectres montrés sont cette fois obtenus en tenant compte des contraintes géométriques, c'est-à-dire que les particules dont la direction d'émission ne permet pas d'intercepter géométriquement le volume cellulaire ne sont pas comptabilisées dans ces histogrammes. Les résultats présentés correspondent à $3 \cdot 10^{10}$ neutrons incidents.

6.1.3.1 Cas des diffusions élastiques

Les figures 107 et 108 ci-dessous représentent les spectres d'énergie des protons de recul après diffusion élastique sur les noyaux d'hydrogène émis à partir de la première face de PMMA d'une part et du milieu de culture d'autre part. Nous nous sommes limités à cet exemple typique afin de ne pas alourdir la présentation du document.

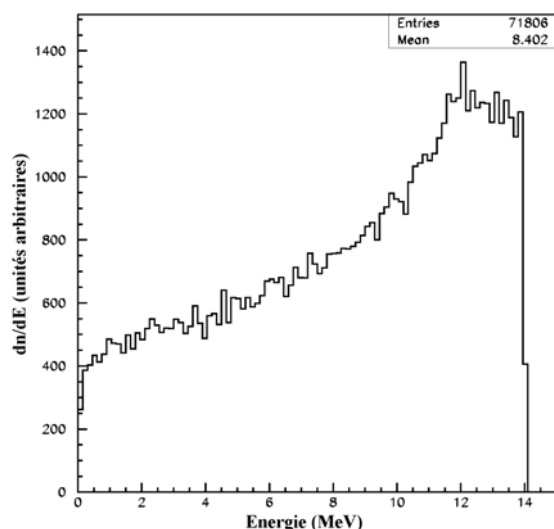


Figure 107 : Spectre d'énergie des protons émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

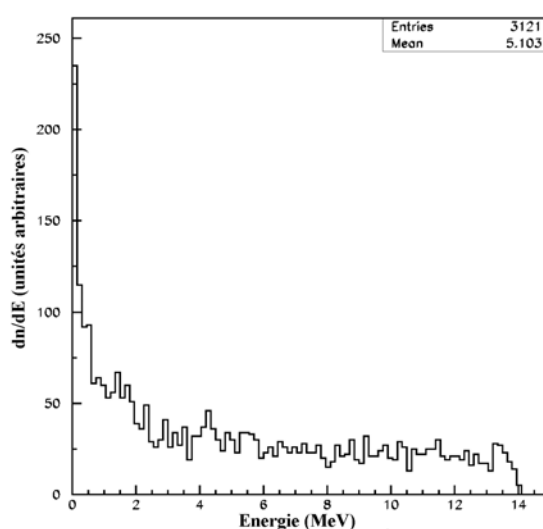


Figure 108 : Spectre d'énergie des protons émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire

Les deux spectres présentent une forme tout à fait différente : dans le cas de protons émis à partir du PMMA les angles d'émission permettant à la trajectoire de la particule d'intercepter le volume cellulaire sont distribués (figure 109) avec une valeur la plus probable de l'ordre de 24° ce qui correspond à un spectre en énergie présentant un maximum vers 12 MeV. Ce qui correspond parfaitement à la loi :

$$T_p = T_0 \cos^2 \theta_p \quad (125)$$

où : T_0 est égale à 14 MeV (énergie cinétique du neutron incident)

T_p est l'énergie cinétique la plus probable du proton de recul

θ_p est l'angle polaire le plus probable du proton de recul

Dans le cas de l'émission de protons à partir du milieu de culture, la figure 110 montre bien que les angles ont une valeur la plus probable proche de 90° ce qui explique la forme du spectre d'énergie correspondant. Cette valeur proche de 90° provient du fait que les protons ayant la possibilité d'atteindre la cellule sont émis dans une zone très étroite ($40 \mu\text{m}$) délimitée par le diamètre de la cellule ainsi que le montre la figure 111.

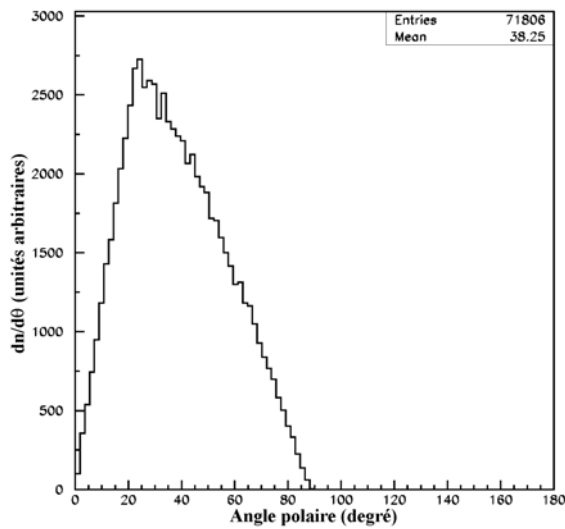


Figure 109 : Spectre angulaire des protons émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

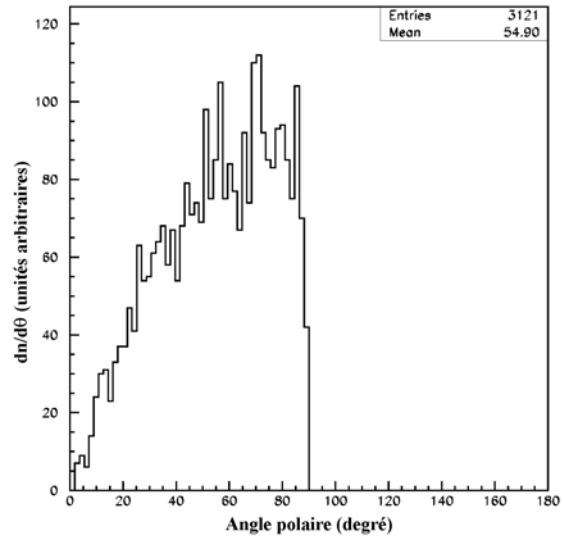


Figure 110 : Spectre angulaire des protons émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire

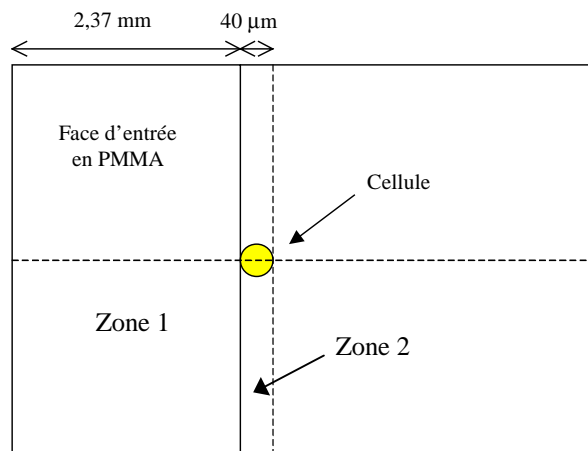


Figure 111 : Schéma représentant la cellule adhérente à la face d'entrée en PMMA

La différence de statistique entre les spectres des deux figures 107 et 108 s'explique tout simplement en comparant les deux zones schématisées sur la figure 111.

6.1.3.2 Cas des diffusions inélastiques

Les figures ci-dessous représentent les spectres d'énergie des particules issues de la réaction $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$ émises à partir de la première face de PMMA d'une part et du milieu de culture d'autre part. Les distributions angulaires correspondantes sont également jointes.

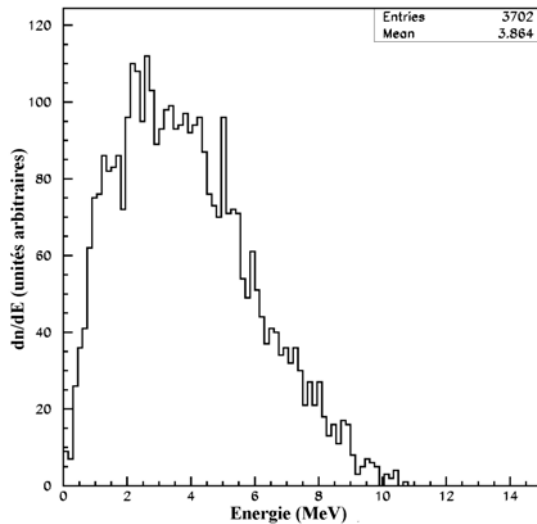


Figure 112 : *Spectre d'énergie des alphas émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire*

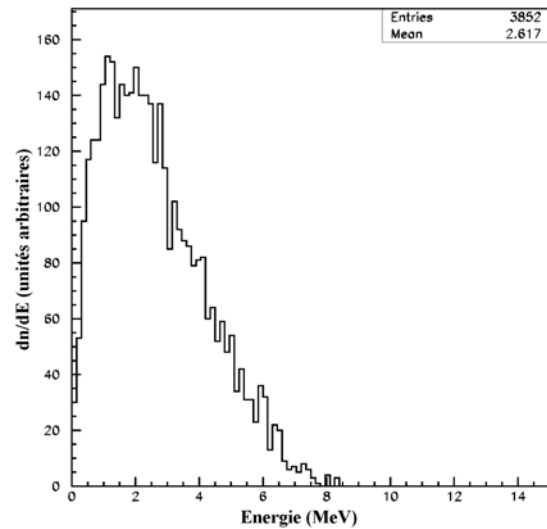


Figure 113 : *Spectre d'énergie des alphas émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire*

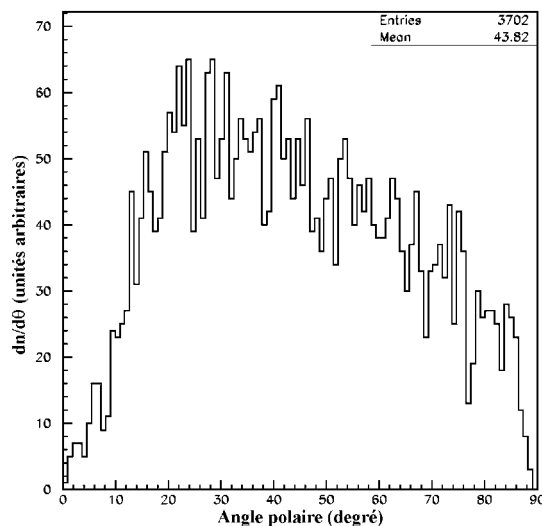


Figure 114 : *Spectre angulaire des alphas émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire*

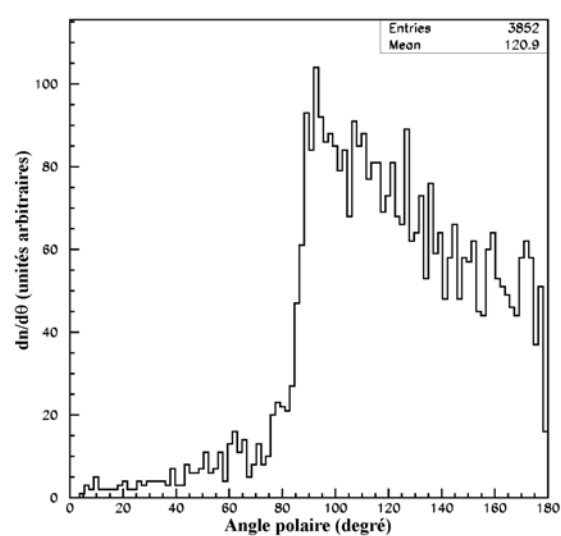


Figure 115 : *Spectre angulaire des alphas émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire*

Les distributions en énergie des figures 112 et 113 montrent que l'énergie moyenne est plus élevée dans le cas où les particules alpha sont émises à partir de la face d'entrée en PMMA (3,864 MeV pour le PMMA et 2,817 MeV pour le milieu). Ceci s'explique par le rôle de la vitesse d'entraînement du noyau composé dans le système du laboratoire : en effet dans le cas de particules émises à partir du PMMA cette émission s'effectue dans un domaine angulaire plus restreint compris entre 0° et 90° (figures 114).

La dépopulation du spectre de la figure 115 pour les angles inférieurs à 90° s'interprète très facilement par le fait que peu de particules peuvent être émises à des angles inférieurs à 90° tout en interceptant la cellule. (cf. figure 111).

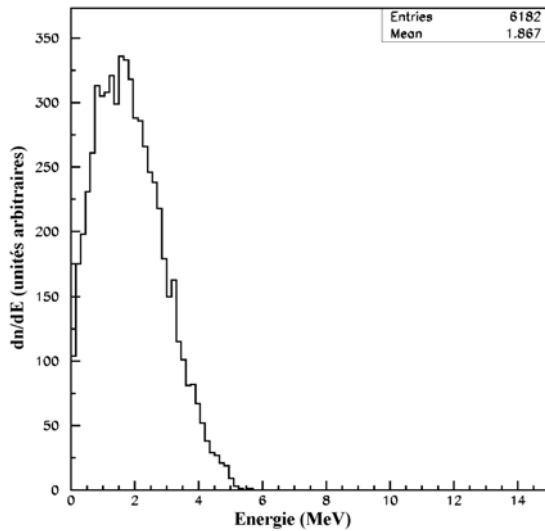


Figure 116 : Spectre d'énergie du noyau de ^{13}C émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

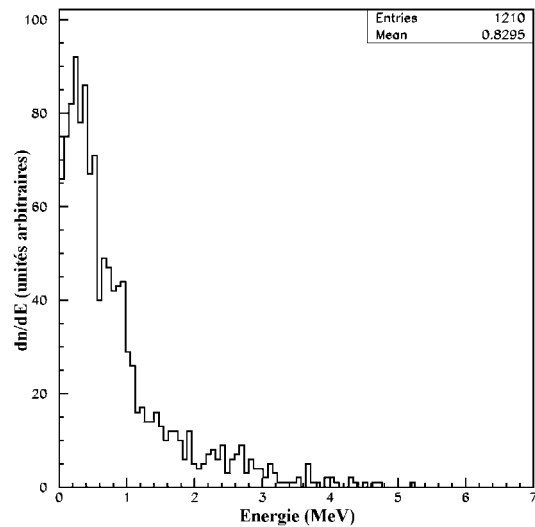


Figure 117 : Spectre d'énergie du noyau de ^{13}C émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire

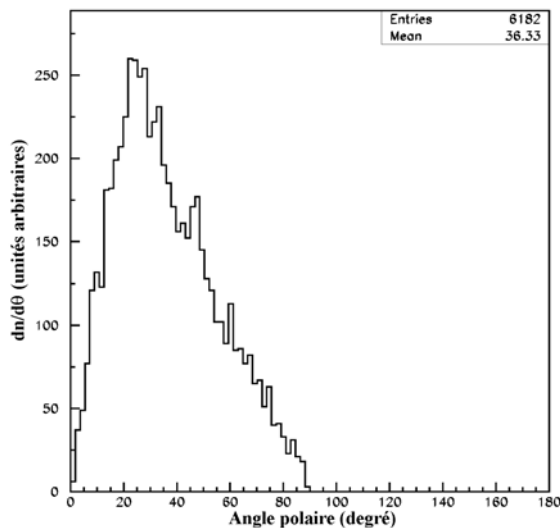


Figure 118 : Spectre angulaire des noyaux ^{13}C émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

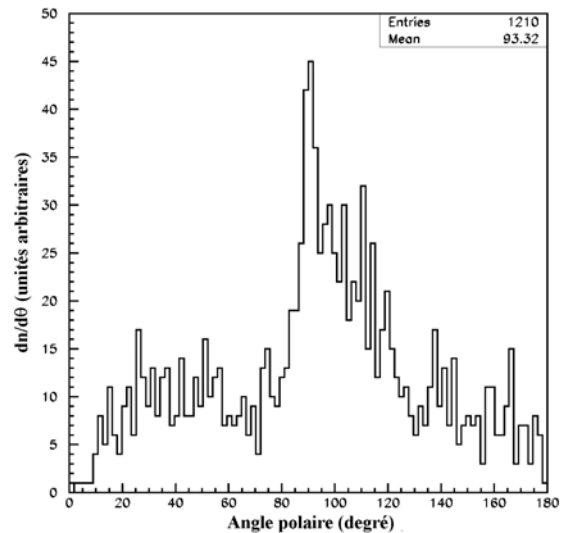


Figure 119 : Spectre angulaire des noyaux ^{13}C émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire

Les distributions en énergie des figures 116 et 117 montrent que l'énergie moyenne est plus élevée dans le cas où les noyaux de ^{13}C sont émis à partir de la face d'entrée en PMMA (1,867 MeV pour le PMMA et 0,829 MeV pour le milieu). L'interprétation de ces résultats est identique à celle fournie pour les particules alphas.

En conclusion, les contraintes géométriques, qui imposent que la trajectoire de la particule émise intercepte le volume cellulaire, sont susceptibles de modifier considérablement la forme de certaines distributions énergétiques ou angulaires. D'une manière générale nous pouvons dire qu'il s'opère une sélection sur les angles qui entraîne une modification des spectres d'énergie.

Notons de plus, que les résultats que nous avons montrés concernant le rôle des contraintes géométriques ne tiennent pas compte du parcours réel de la particule, cette dernière peut suivre une trajectoire interceptant la cellule mais avoir une énergie insuffisante pour l'atteindre. Dans le paragraphe 6.1.5, nous aurons l'occasion d'examiner des distributions d'énergie de particules pénétrant réellement dans la cellule.

6.1.4 Rôle de la position de la cellule dans le flacon de culture

Nous présentons dans ce paragraphe, des spectres d'énergie de protons issus de la diffusion élastique de neutrons de 14 MeV sur les noyaux d'hydrogène du milieu de culture cellulaire. Nous avons effectué deux simulations : la première est réalisée avec une cellule de 20 μm de rayon adhérente à la première face de PMMA. Dans la deuxième simulation, la même cellule est adhérente à la deuxième face de PMMA.

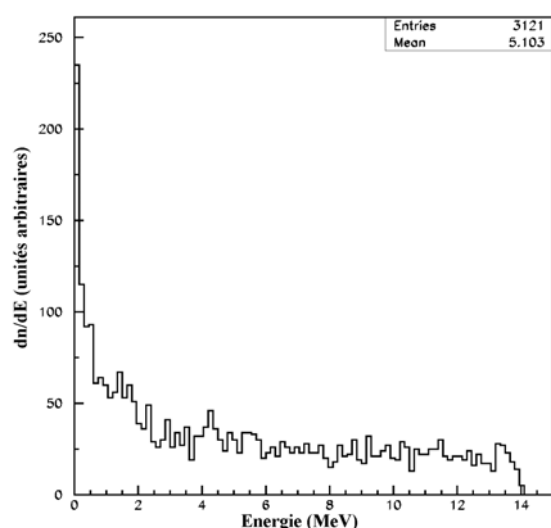


Figure 120 : Spectre d'énergie du proton de recul émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

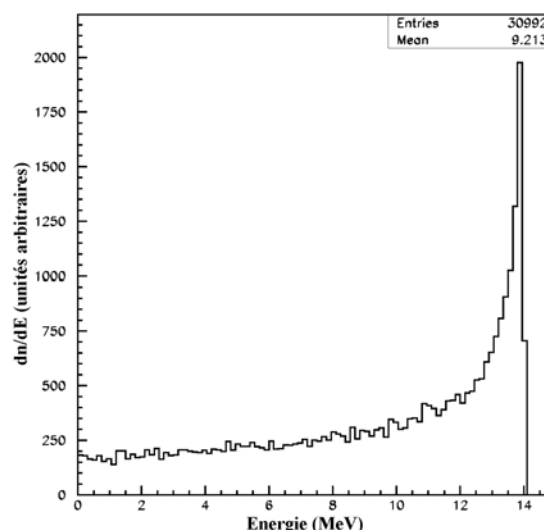


Figure 121 : Spectre d'énergie du proton de recul émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire

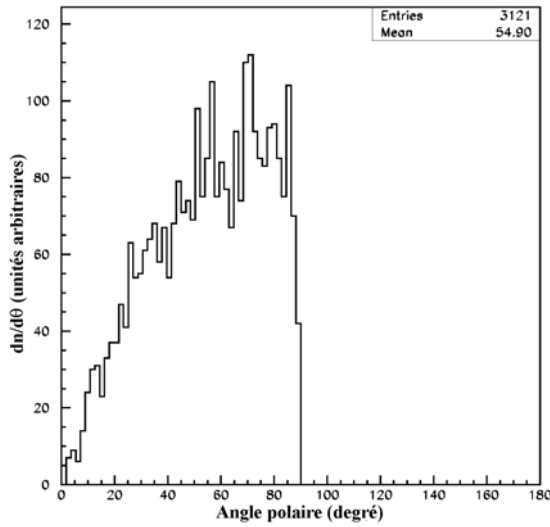


Figure 122 : Spectre angulaire du proton de recul émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire

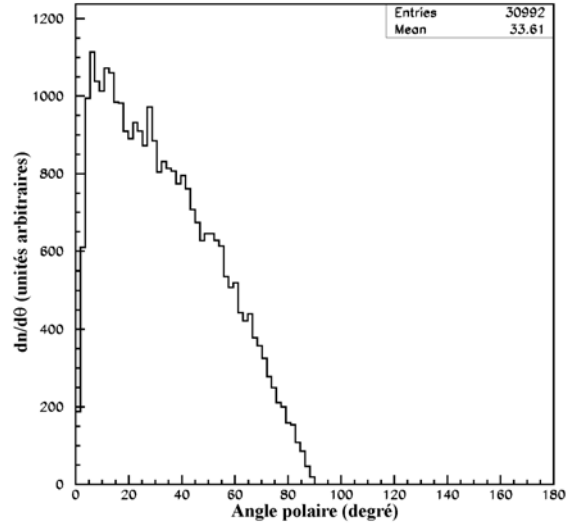


Figure 123 : Spectre angulaire du proton de recul émis à partir de la deuxième face de PMMA dans le système du laboratoire

Les deux figures 120 et 121 correspondent à des situations géométriques très différentes (cf. figure 124) liées aux distributions angulaires associées, montrées sur les figures 122 et 123. Il en résulte des distributions énergétiques et angulaires très différentes selon que la cellule se trouve sur la face d'entrée ou la face de sortie du flacon de culture.

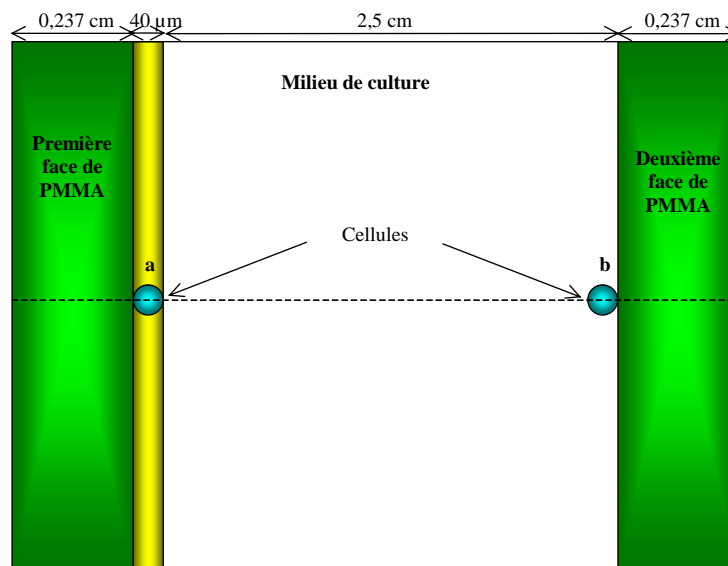


Figure 124 : Schéma représentant les deux situations géométriques

6.1.5 Spectres d'énergie des particules chargées de recul au niveau de la cellule

Nous présentons dans ce paragraphe les spectres d'énergie de particules chargées secondaires à l'entrée de la cellule. L'énergie d'entrée a été obtenue, dans l'hypothèse d'une trajectoire rectiligne, en calculant la perte d'énergie graduellement par découpage de la trace en segments élémentaires depuis le point d'émission jusqu'au point d'entrée. Nous nous sommes contentés de montrer les histogrammes de trois types de particules (protons, alphas et noyaux de ^{16}O), ceux-ci correspondent aux reculs chargés qui déposent le plus d'énergie dans la cellule.

Les spectres présentés correspondent à deux situations géométriques différentes (cf. figure 124): (a) la cellule est adhérente à la première paroi de PMMA et le flux de neutrons incidents comporte 16% de neutrons d'énergie dégradée ; (b) la cellule est adhérente à la deuxième paroi de PMMA et le flux de neutrons incidents comporte 30% de neutrons d'énergie dégradée. Ces proportions de neutrons d'énergie dégradée sont issues des estimations obtenues à partir du code MCNP.

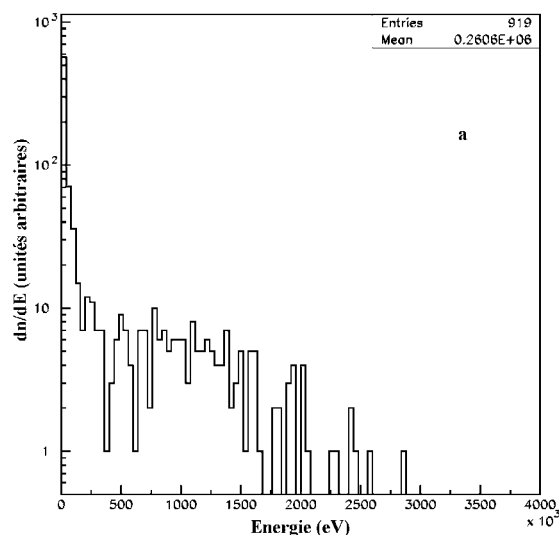


Figure 125 : Spectre d'énergie des noyaux ^{16}O à l'entrée de la cellule (a)

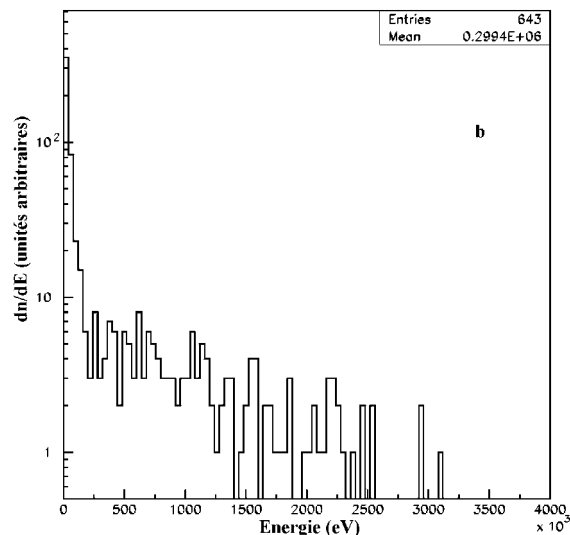


Figure 126 : Spectre d'énergie des noyaux ^{16}O à l'entrée de la cellule (b)

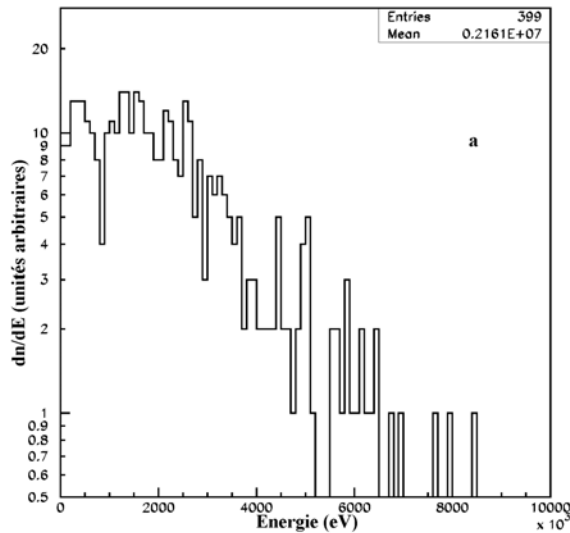


Figure 127 : Spectre d'énergie des alphas à l'entrée de la cellule (a)

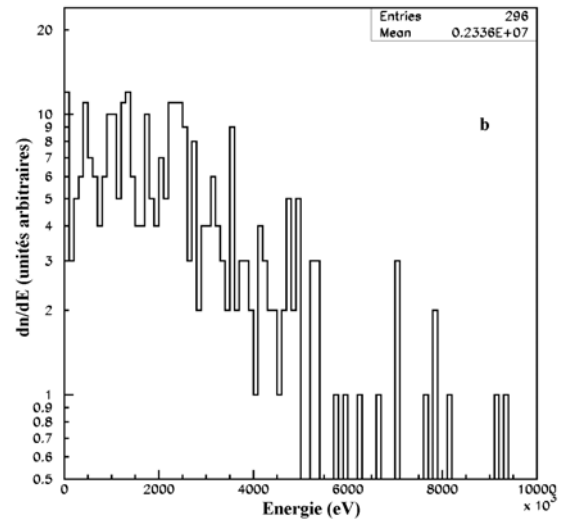


Figure 128 : Spectre d'énergie des alphas à l'entrée de la cellule (b)

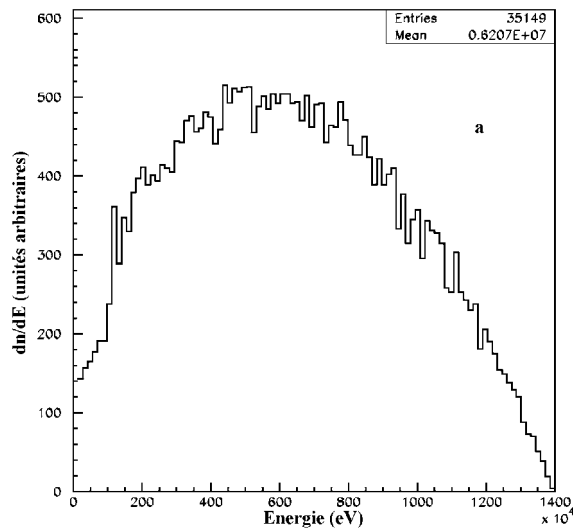


Figure 129 : Spectre d'énergie des protons à l'entrée de la cellule (a)

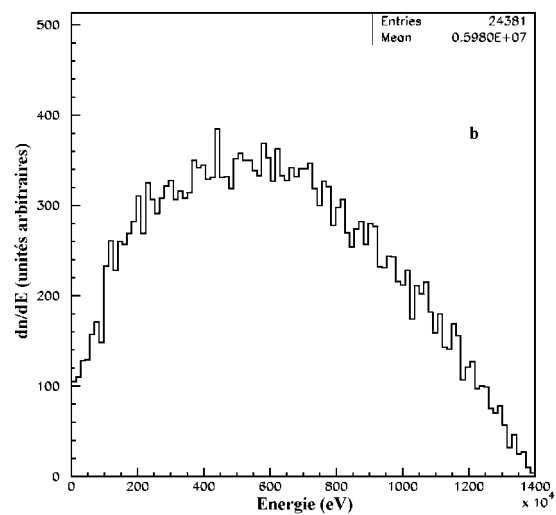


Figure 130 : Spectre d'énergie des protons à l'entrée de la cellule (b)

Les figures 125 à 130 représentent les spectres d'énergie des différents reculs à l'entrée du volume cellulaire. Les valeurs moyennes de l'énergie en MeV sont fournies dans le tableau ci-dessous :

	^{16}O	Alphas	Protons
Première face (a)	0,26	2,16	6,21
Deuxième face (b)	0,30	2,34	5,98

Tableau 19 : Comparaison des énergies moyennes des noyaux ^{16}O , des alphas et des protons dans la cellule dans le cas où celle-ci est placée sur la première ou la deuxième face du flacon

Les différences observées entre les valeurs moyennes des énergies sont relativement minimales et sont la conséquence d'un ensemble de processus complexes faisant intervenir à la fois les sections efficaces d'interaction des neutrons en fonction de leur énergie, les diverses distributions angulaires associées et la proportion des neutrons d'énergie dégradée (Quand la cellule est adhérente à la deuxième face, nous avons 30% de neutrons d'énergie dégradée contre 16% sur la première face).

6.1.6 Les dépôts d'énergie dans le volume cellulaire

Les résultats présentés dans ce paragraphe ont été obtenus à partir de simulations utilisant un paramètre d'impact maximal de 1 mm et un nombre de neutrons incidents de 3.10^8 . Le paramètre d'impact maximal est celui qui permet de prendre en compte toutes les particules chargées secondaires susceptibles d'atteindre la cellule. Jusqu'à présent, nous avons utilisé par défaut un paramètre d'impact maximal de 2,2 mm (valeur correspondant au parcours dans l'eau de protons de 14 MeV). Nous avons cherché à savoir dans quelle mesure une valeur inférieure à 2,2 mm pouvait permettre à la fois d'augmenter le flux de neutrons incidents, de diminuer le temps de calcul sans sous-estimer l'énergie déposée au niveau cellulaire.

Nous avons donc réalisé une série de simulations pour des paramètres d'impact maxima croissants jusqu'à obtenir une valeur de saturation de l'énergie déposée. Le résultat est montré sur la figure 131 ci-dessous. Le choix d'un paramètre d'impact maximal de 1 mm est donc justifié.

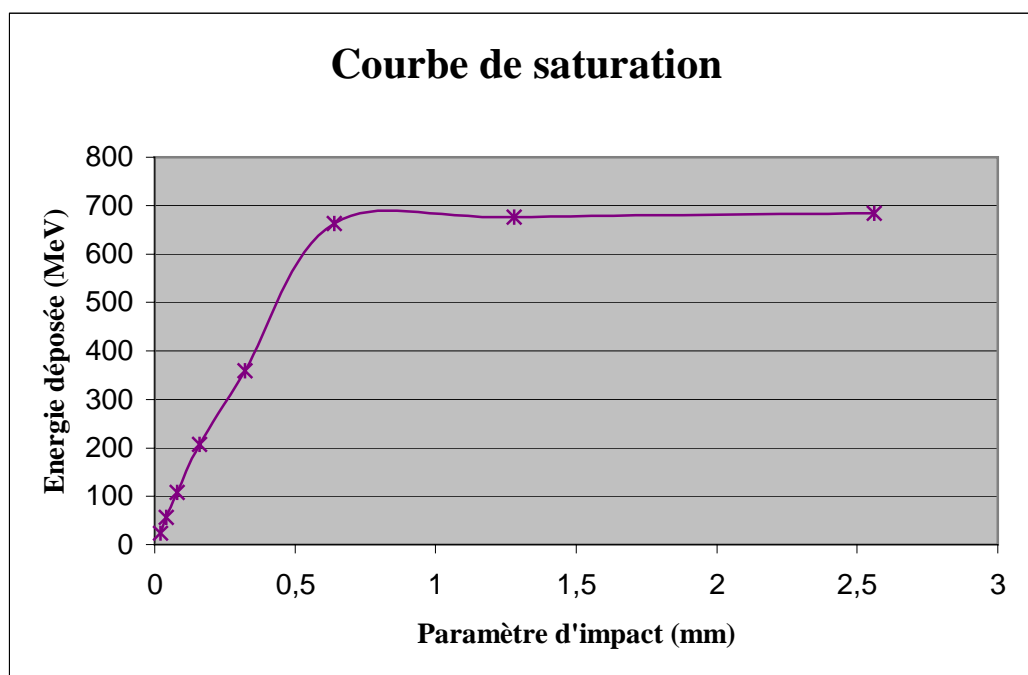


Figure 131 : Courbe de saturation de l'énergie déposée dans le milieu cellulaire par les protons

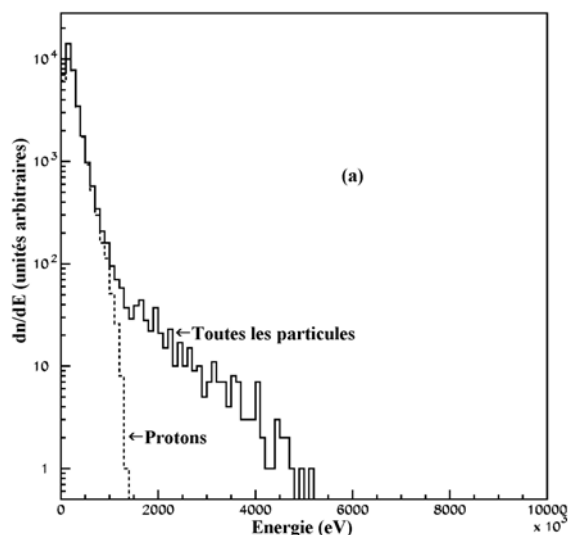


Figure 132 : Dépôts d'énergie dans le volume cellulaire (événements singuliers)

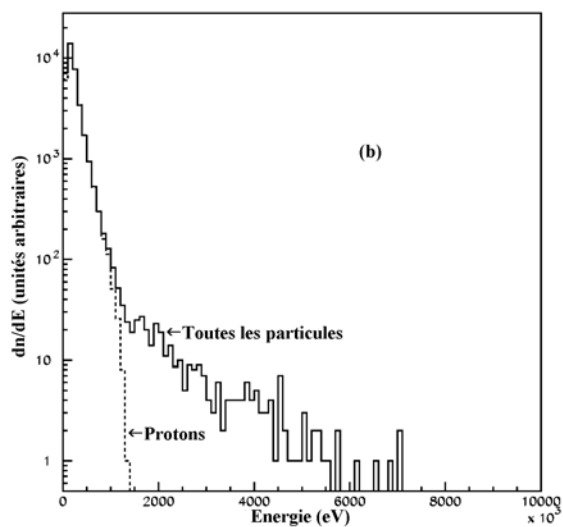


Figure 133 : Dépôts d'énergie dans le volume cellulaire (événements doubles)

Les figures 132 et 133 ci-dessus, représentent les spectres de dépôts d'énergie par événement, pour les protons (pointillés) et pour l'ensemble des particules chargées (trait plein).

(a) : lorsqu'une particule chargée seule dépose son énergie dans la cellule, nous définissons cet événement comme « événement singulier ».

(b) : lorsque deux particules chargées déposent simultanément leur énergie dans la cellule à partir d'une collision inélastique (dans la plupart de ces cas l'interaction a alors lieu dans le volume cellulaire), l'énergie déposée dans la cellule est égale à la somme des deux énergies, nous définissons cet événement comme « événement double ».

L'examen des deux histogrammes montre que choix du type d'événement ne présente pas une importance significative.

De ces deux histogrammes, nous pouvons dégager les deux informations suivantes :

- Ces histogrammes montrent que la plus grande partie de l'énergie déposée vient des protons de recul. Pour chaque événement, ces derniers déposent une énergie inférieure à 1,5 MeV. Comme nous pouvions nous y attendre ils proviennent dans une très grande proportion du milieu extérieur à la cellule.
- Nous observons aussi l'existence de grands transferts d'énergie. Ces derniers sont associés aux ions de recul lourds chargés provenant d'interactions directes d'un neutron dans la cellule. En effet, le faible parcours de ces ions dans le milieu ne peut pas leur permettre d'atteindre la cellule s'ils sont créés à l'extérieur du volume cellulaire. Cette argumentation peut être facilement vérifiée en comparant les figures 134 et 135.

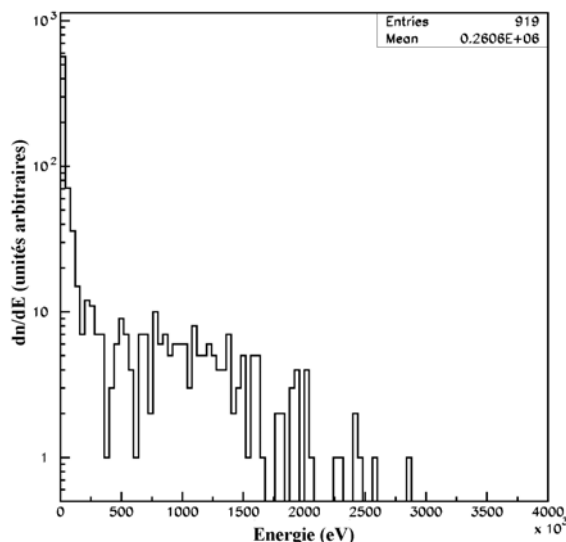


Figure 134 : Spectre d'énergie à l'entrée de la cellule pour des noyaux ^{16}O

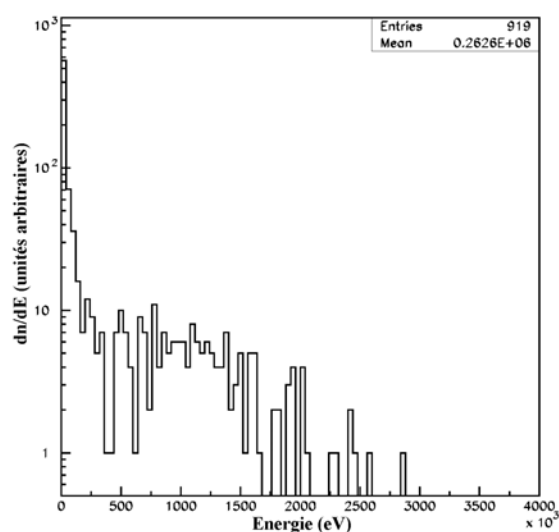


Figure 135 : Dépôts d'énergie dans la cellule pour des noyaux ^{16}O

Nous remarquons que les deux spectres ainsi que leur valeur moyenne sont pratiquement identiques. Il est difficile de faire des comparaisons très précises, l'un des calculs provenant de la cinématique, l'autre provenant de calculs de dépôts d'énergie à partir d'une table et d'interpolations linéaires.

Ces événements à grand transfert d'énergie peuvent induire des « grappes de lésions » dont il est bien connu qu'elles sont associées à des dommages létaux capables d'induire la mort cellulaire.

Les figures 136 et 137 permettent de comparer les dépôts d'énergie produits dans la cellule par les divers ions de recul chargés.

La figure 136 présente une comparaison entre protons, alphas et l'ensemble des noyaux plus lourds. La figure 137 présente une comparaison entre divers noyaux lourds ($Z > 2$).

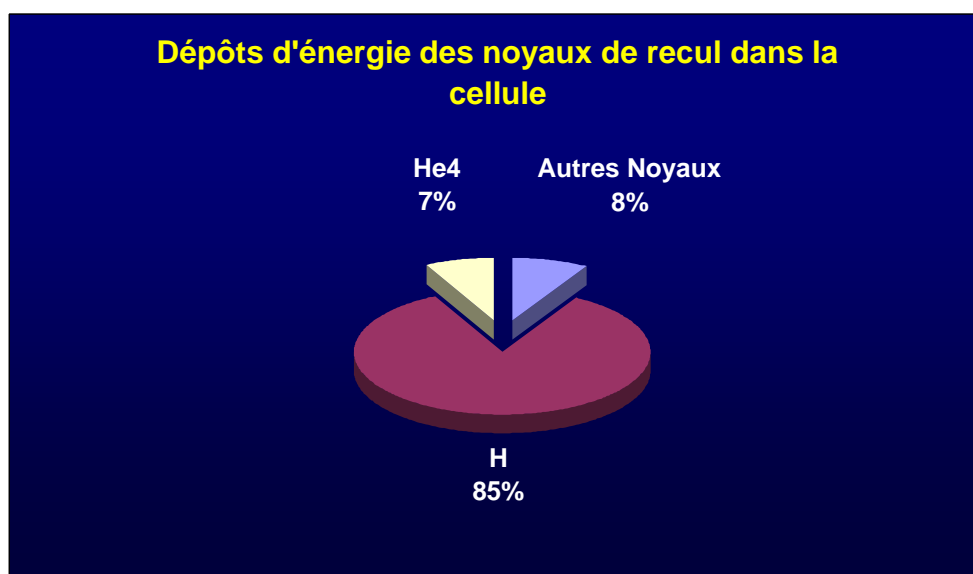


Figure 136 : Dépôts d'énergie dans la cellule des noyaux H , ^4He et autres ions

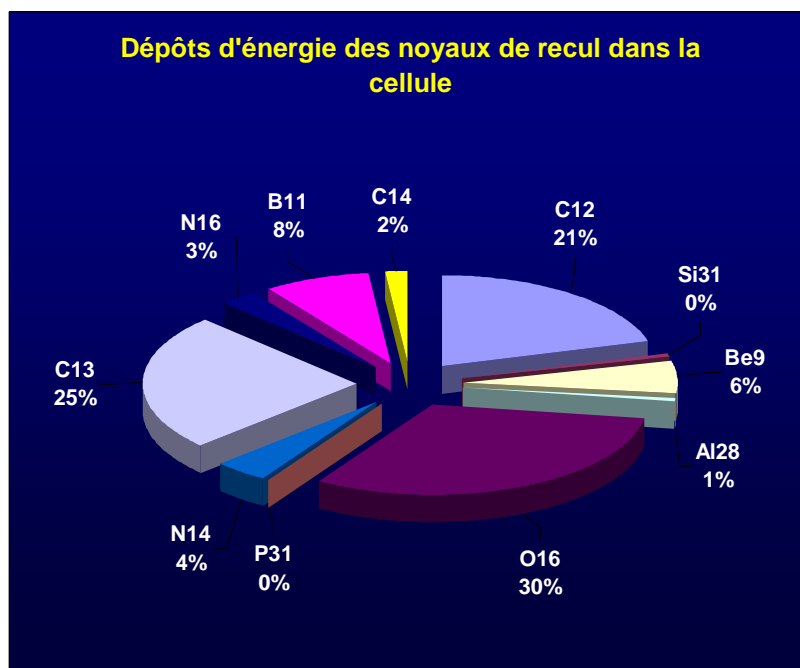


Figure 137 : Dépôts d'énergie dans la cellule des divers noyaux de $Z > 2$

Représentation bidimensionnelle des traces de particules dans la cellule

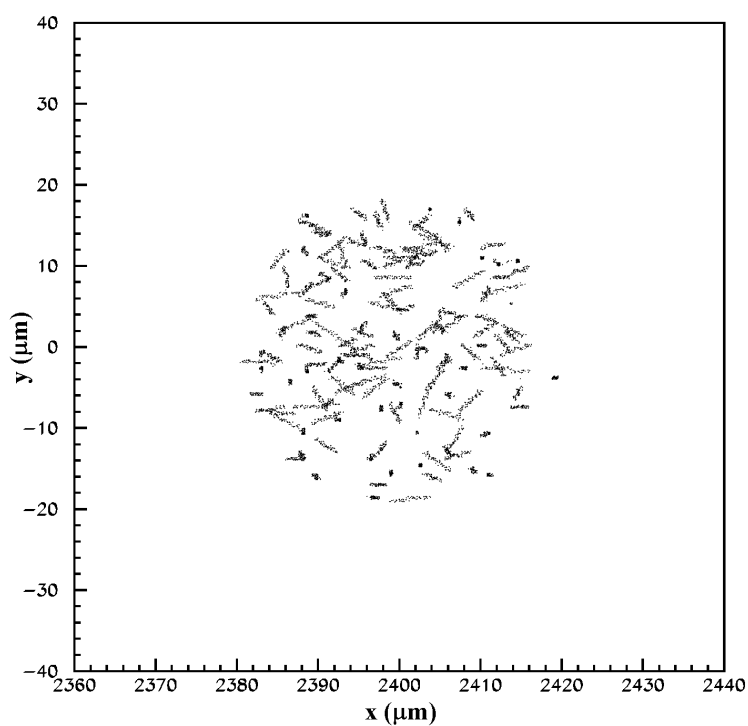


Figure 138 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^{13}C dans la cellule pour $3 \cdot 10^{10}$ neutrons incidents

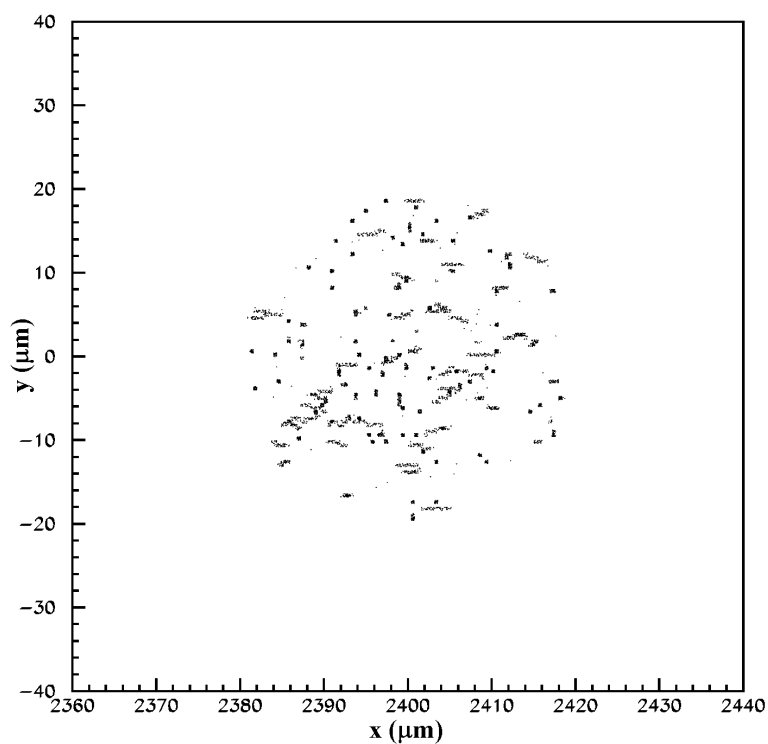


Figure 139 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^{16}O dans la cellule pour 3.10^{10} neutrons incidents

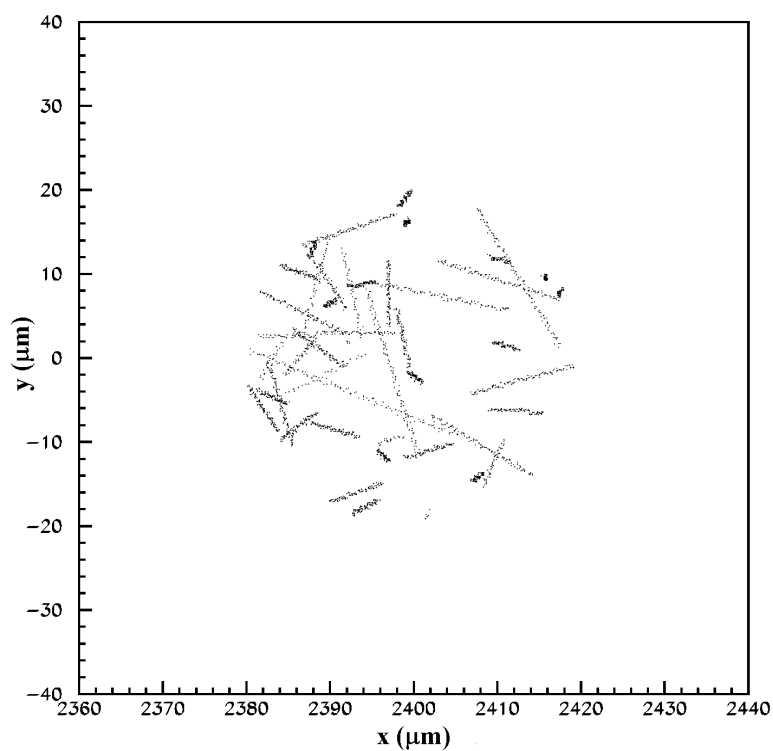


Figure 140 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^4He dans la cellule pour 1.10^{10} neutrons incidents

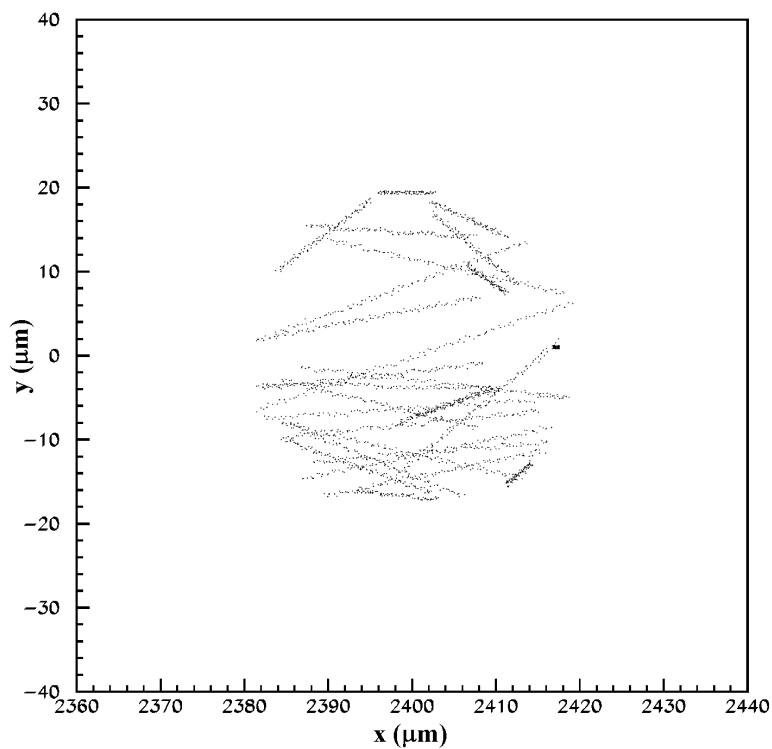


Figure 141 : Représentation bidimensionnelle de protons dans la cellule pour 1.10^7 neutrons incidents

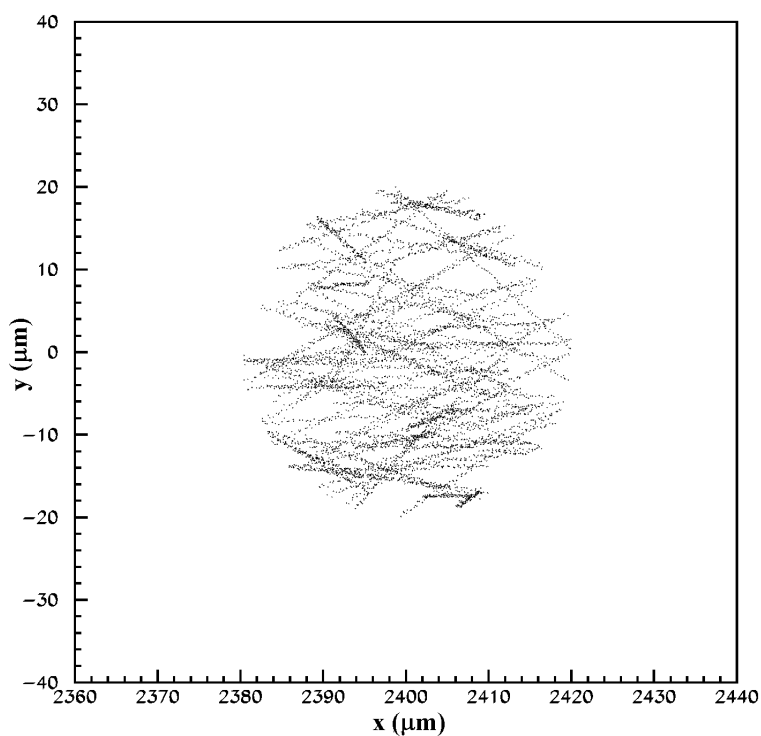


Figure 142 : Représentation bidimensionnelle de protons dans la cellule pour 6.10^7 neutrons incidents

Ces figures représentent une projection, sur le plan xy contenant le centre de la cellule, des traces de reculs chargés, la cellule étant adhérente à la première face de PMMA. La coordonnée x représente la distance à partir du point origine situé sur la face externe de la première paroi de PMMA (cf. figure 56). Nous avons choisi à titre d'illustration les protons, les noyaux de ^{13}C , ^{16}O et de ^4He .

Pour le ^{13}C , on remarque que leur parcours est très réduit, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle la plupart d'entre eux sont produits à l'intérieur même de la cellule. Ceci est d'autant plus marqué pour les ^{16}O , qui proviennent de diffusions élastiques et ont une énergie très faible.

La figure 140 montre que les particules alpha ont des parcours plus grands (ce qui s'explique par leur énergie plus élevée).

Quant aux protons on observe sur les figures 141 et 142 des traces traversant tout le diamètre de la cellule. Celles-ci correspondent à des protons d'énergie élevée émis vers l'avant. Cette représentation est en accord avec le fait que les protons interceptant la cellule proviennent en majorité du milieu extérieur.

Remarque : Ces différentes figures ont été obtenues à partir du code ELEC, par relecture d'un fichier de données issues du code TRACE. Ceci permet de vérifier que dans le programme *DIANE*, les divers paramètres d'intérêt sont bien transmis d'un code à l'autre.

6.1.7 Calcul du débit de dose

Le programme TRACE permet de calculer l'énergie déposée dans la cellule par chaque type de particule. Pour un nombre de neutrons incidents donné, nous avons donc accès au dépôt d'énergie total dans la cellule, nous pouvons ainsi calculer le débit de dose au niveau cellulaire.

Nous comparons ensuite nos résultats, dans un premier temps, avec les débits de dose mesurés lors des irradiations de cultures cellulaires avec les diodes PIN au silicium. Dans un deuxième temps, afin de valider le bon fonctionnement de notre code « local », nous avons réalisé des simulations à l'aide du code MCNP4C afin d'évaluer le débit de dose neutron au niveau des cellules.

6.1.7.1 Calcul du débit de dose à l'aide du programme TRACE

Pour une cellule adhérente à la première face de PMMA et des neutrons incidents **monoénergétiques de 14 MeV** le programme TRACE fournit le résultat suivant :

$$\dot{D}_{14} = (3,8 \pm 0,2) \text{ cGy.h}^{-1}$$

L'incertitude fournie a été obtenue en réalisant plusieurs simulations utilisant des séquences de nombres aléatoires différentes. La valeur de $3,8 \text{ cGy.h}^{-1}$ est la valeur moyenne, nous avons retenu comme incertitude l'écart maximum entre cette valeur moyenne et les diverses valeurs. Nous expliquerons ultérieurement l'intérêt de faire un calcul de débit de dose avec **des neutrons incidents de 14 MeV.**

Dans la configuration précédente, nous ne prenons pas en compte la composante de neutrons diffusés par la casemate d'irradiation. La cellule est en effet irradiée par un « pinceau » de neutrons de 14 MeV, mais la source réelle émet des neutrons de manière isotrope dans tout l'espace. Ces neutrons par leurs interactions produisent la majorité de la composante d'énergie dégradée qui vient s'ajouter à la composante initiale de 14 MeV interceptant la cellule. Dans la réalité, il faut additionner la composante diffusée (16% de neutrons d'énergie dégradée fournie par MCNP) et la composante primaire de 14 MeV.

Dans ce cas le résultat fourni par TRACE est le suivant :

$$\dot{D} = (0,16 \times \dot{D}_d) + \dot{D}_{14} \quad (126)$$

où le débit de dose des neutrons d'énergie dégradée \dot{D}_d est égal à :

$$\dot{D}_d = (2,80 \pm 0,05) \text{cGy.h}^{-1}$$

d'où

$$\dot{D} = (4,2 \pm 0,2) \text{cGy.h}^{-1}$$

Ce dernier résultat, obtenu par simulation, correspond au débit de dose au niveau cellulaire, compte tenu des résultats fournis par MCNP concernant la contamination du flux de neutrons primaires : 16% de neutrons d'énergie dégradée avec casemate (cf. paragraphe 4.5.1.1). Ce résultat sera à comparer avec les mesures expérimentales réalisées à l'aide de diodes PIN au silicium (cf. paragraphe 6.1.7.3).

Remarque : Pour nos calculs de débit de dose, nous avons utilisé le flux neutronique fourni par le constructeur, cette valeur a d'ailleurs été confirmée au moyen des mesures de flux par activation de feuilles d'or ou de cuivre (cf. paragraphe 3.2).

6.1.7.2 Calcul du débit de dose à l'aide du code de simulation Monte Carlo MCNP4C

Le principal objectif de cette étude a été de déterminer le dépôt d'énergie dans la cellule de mélanome en utilisant MCNP dans les mêmes conditions que le code TRACE et ainsi de valider le bon fonctionnement de ce code.

a. Définition de la source de neutrons

Compte tenu de la très petite taille de la cellule, nous n'avons pas pu définir une source émettant des neutrons isotropiquement dans un angle solide de 4π stéradians. Ceci conduirait à des temps de calculs prohibitifs pour obtenir un dépôt d'énergie significatif au niveau de la cellule. Afin de pallier ce problème, il nous est apparu plus judicieux d'utiliser une « **cellule fictive** » de 200 μm de rayon et de définir une source ponctuelle émettant des neutrons dans un angle solide restreint :

- La source est une « source conique », c'est-à-dire qu'elle émet des neutrons distribués uniformément dans un angle solide $d\Omega \approx 2\pi \sin\theta d\theta$.

L'utilisation d'une « source conique » présente plusieurs avantages :

- ✓ Par rapport à une source ponctuelle émettant des particules dans un angle solide de 4π stéradians, cette « source conique » permet d'obtenir des résultats avec une précision acceptable tout en limitant le nombre de particules incidentes. Nous réalisons par ce biais une troncature géométrique. En effet, la taille de la cellule restant très faible ($r = 200\mu\text{m}$), si l'on utilise une source ponctuelle émettant des particules dans tout l'espace il est très difficile sans utiliser un très grand nombre d'événements d'obtenir des résultats statistiquement significatifs au niveau de la cellule. Le choix de cette « source conique », comme nous l'avons dit précédemment, permet ainsi de limiter le temps de calcul tout en conservant une précision acceptable sur les résultats.
- ✓ Ensuite, nous avons vu que les particules responsables en majorité du dépôt d'énergie dans les cellules sont les protons de recul.

Le parcours r du proton de recul dépend de l'énergie qu'il reçoit lors d'une collision nucléaire. Si le proton reçoit l'intégralité de l'énergie du neutron incident, soit 14 MeV, son parcours dans l'eau est de 2,2 mm.

Finalement, on peut limiter la source par un angle θ dont la tangente s'exprime par $\tan \theta = \frac{r_{\max}}{L}$ où r_{\max} correspond au parcours maximal des protons et où L est la distance qui sépare la source du centre de la cellule de mélanome considérée. En effet, les protons de recul produits à une distance supérieure à r_{\max} ne peuvent pas intercepter la cellule et donc n'y déposent pas leur énergie.

La figure 143 résume ce qui vient d'être décrit :

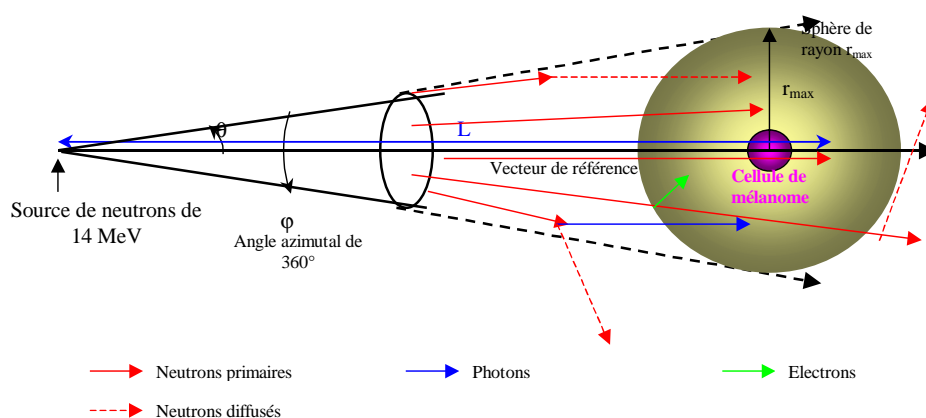


Figure 143 : Particules sources distribuées uniformément dans un angle solide θ

La figure ci-dessus ne représente pas les flacons en PMMA. Le rayon de la cellule modélisée vaut $200\mu\text{m}$; la cellule est adhérente à la première face du flacon soit à 10,5 cm de la source.

La source ainsi définie, ne permet pas de tenir compte des dépôts d'énergie provenant des neutrons diffusés à la suite de collisions nucléaires avec le dispositif expérimental. Nous ne pouvons pas, dans ce cas, évaluer la contribution des neutrons d'énergie dégradée au débit de

dose, donc par conséquent l'influence de la casemate d'irradiation sur la dose déposée dans la cellule. Les seules particules secondaires (neutrons diffusés, photons et électrons) sont créées dans un angle solide très petit et ne contribuent pas de manière significative au dépôt de dose.

Le débit de dose obtenu avec MCNP, sera donc à comparer avec le débit de dose fourni par TRACE dans le cas de neutrons incidents de 14 MeV (p.133). Rappelons, que nous avons utilisé le code MCNP dans le seul but de valider le bon fonctionnement du code TRACE et non pour réaliser un calcul absolu du débit de dose au niveau cellulaire.

b. Choix des observables « tallies »

Nous avons utilisé deux types de « tallies » : le « tally » f2 permet de mesurer la fluence de neutrons à travers une surface choisie et le « tally » f6 évalue le dépôt d'énergie (ou dose) en MeV/g. Le calcul du débit de dose, qui sera décrit plus loin, a nécessité l'utilisation de ces deux « tallies ».

Le « tally » f2 mesure la fluence de neutrons à travers une section disque de rayon égal à celui de la cellule (200 μm). Ce disque est placé parallèlement aux parois des flacons, au centre de la cellule modélisée par la sphère adhérente à la première face de PMMA (cf. figure 144). Le « tally » f6, en revanche, nécessite un élément de volume pour mesurer le dépôt d'énergie. Nous avons donc logiquement choisi la sphère de rayon 200 μm .

Le disque observé par le « tally » f2 ainsi que la sphère considérée par l'observable f6 sont représentés par la figure 144 ci-dessous :

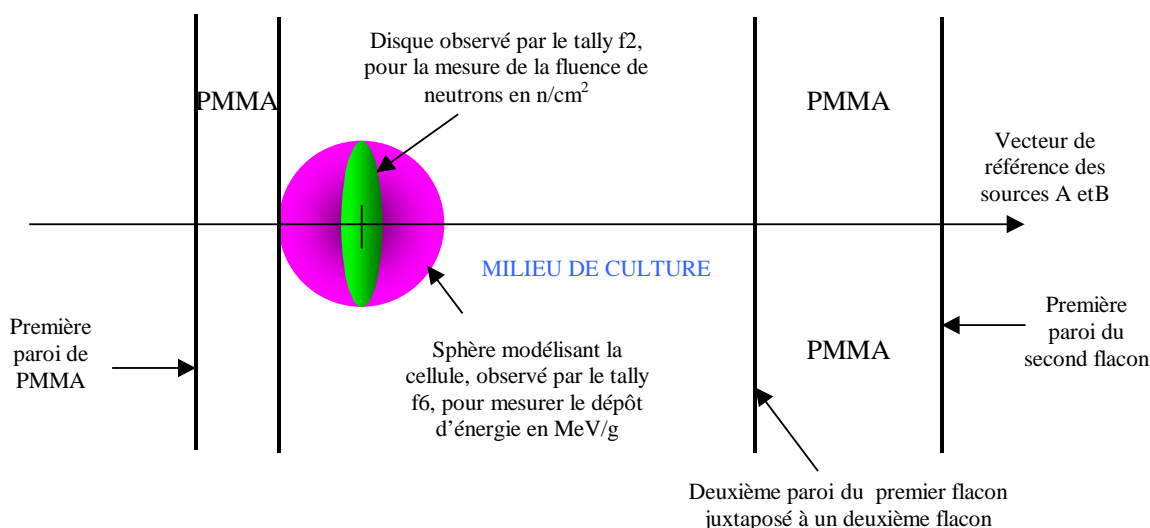


Figure 144 : Représentation, non à l'échelle, des éléments géométriques utilisés par les observables f2 et f6

Pour calculer le débit de dose neutrons au niveau de la cellule, nous avons déterminé plusieurs paramètres à partir des résultats fournis par les observables f2 et f6 :

- Le nombre de neutrons ayant traversé la surface (disque) observée par le « tally » f2 (neutrons/cm²) :

$$n = f2 \times \text{aire de la surface observée} \quad (127)$$

- La dose par neutron est obtenue à partir du « tally » f6 (MeV/g) convertie en Gy et divisée par le nombre de neutrons traversant la cellule :

$$\frac{D}{n} (\text{Gy.n}^{-1}) = \frac{f6(\text{Gy})}{n} \quad (128)$$

- Le débit de neutrons fourni par la « source conique » calculé à partir des données constructeur (3.10^8 n.s^{-1} à partir du point source) à 10,5 cm de la source est de :

$$\dot{D}_n = 272 \text{ n.s}^{-1}$$

- Le débit de dose neutron en (cGy.h⁻¹) est donné par :

$$\dot{D} (\text{cGy.h}^{-1}) = \dot{D}_n \times \frac{D}{n} \times 3600 \times 100 \quad (129)$$

Résultat obtenu avec la « source conique » :

$$\dot{D} = (4,2 \pm 0,9) \text{ cGy.h}^{-1}$$

Rappelons que le code TRACE fourni un débit de dose dans le cas de neutrons incidents de 14 MeV sans tenir compte de la composante d'énergie dégradée :

$$\dot{D} = (3,8 \pm 0,2) \text{ cGy.h}^{-1}$$

Nous constatons un accord satisfaisant entre ces résultats, la différence pouvant s'expliquer par le fait que notre code ne prend pas encore en compte toutes les réactions nucléaires possibles mais uniquement celles correspondant aux sections efficaces d'interaction les plus importantes. Nous pouvons considérer que le code TRACE sous sa forme actuelle est qualifié et donne une description correcte des phénomènes.

6.1.7.3 Mesure du débit de dose à l'aide des diodes au silicium

Le résultat fourni par les diodes au silicium est le suivant :

$$\dot{D} = (4,7 \pm 0,5) \text{ cGy.h}^{-1}$$

La valeur du débit de dose correspond à la moyenne entre plusieurs mesures, l'incertitude est donnée par l'écart maximal par rapport à la valeur moyenne.

Rappelons que le code TRACE fournit le résultat suivant en tenant compte de la composante diffusée d'énergie dégradée :

$$\dot{D} = (4,2 \pm 0,2) \text{ cGy.h}^{-1}$$

Ainsi, le résultat fourni par le programme TRACE est en bon accord avec les mesures expérimentales. Le tableau ci-dessous rassemble l'ensemble des débits de dose obtenus soit par simulations (TRACE, MCNP4C) soit par mesures expérimentales.

Validation par la simulation Cas d'un « pinceau » de neutrons incidents de 14 MeV		Validation par l'expérience Cas réel : addition de la composante primaire de 14 MeV et de la composante diffusée de neutrons d'énergie dégradée	
TRACE	MCNP4C	TRACE	Mesures expérimentales
$(3,8 \pm 0,2) \text{ cGy.h}^{-1}$	$(4,2 \pm 0,9) \text{ cGy.h}^{-1}$	$(4,2 \pm 0,2) \text{ cGy.h}^{-1}$	$(4,7 \pm 0,5) \text{ cGy.h}^{-1}$

Tableau 20 :Tableau récapitulatif des différents débits de dose obtenus par les simulations (MCNP4C et TRACE) et par l'expérience

Dans le tableau, nous n'avons pas mentionné les résultats obtenus lors des mesures préliminaires de 1995, en effet ces dernières ont été réalisées dans des conditions expérimentales différentes (distance à la source, absence du support et des flacons de culture).

6.2 Le programme ELEC

Dans ce paragraphe, nous présentons divers résultats concernant les électrons d'ionisation produits dans la cellule et également dans un objet sub-cellulaire, ici le noyau de la cellule. Ces résultats sont obtenus à partir des données concernant les particules chargées secondaires traversant la cellule, fournies par le programme TRACE.

6.2.1 Distribution en énergie des électrons d'ionisation produits au voisinage des traces de particules chargées pénétrant dans la cellule

Nous présentons ci-dessous, les spectres en énergie des électrons d'ionisation produits dans la cellule et dans le noyau de la cellule dont le rayon est égal à $10\ \mu\text{m}$. Ces résultats sont obtenus à l'aide du programme ELEC qui utilise un fichier fourni par le programme TRACE. Les histogrammes présentés dans ce paragraphe correspondent aux conditions de simulation suivantes :

- Cellule adhérente à la première face du flacon
- Spectre de neutrons incidents composés de 84% de neutrons de 14 MeV et 16% de neutrons d'énergie dégradée
- Nombre de neutrons incidents : $3 \cdot 10^{10}$

La figure 145 représente le spectre en énergie des électrons d'ionisation produits dans le voisinage de traces de protons. Il ne s'agit pas d'une trace unique d'énergie donnée mais des multiples traces d'énergies différentes, traversant la cellule, et dont le spectre d'énergie a été montré (cf. paragraphe 6.1.5 figure 129). Cette remarque est valable pour tous les histogrammes présentés dans ce paragraphe.

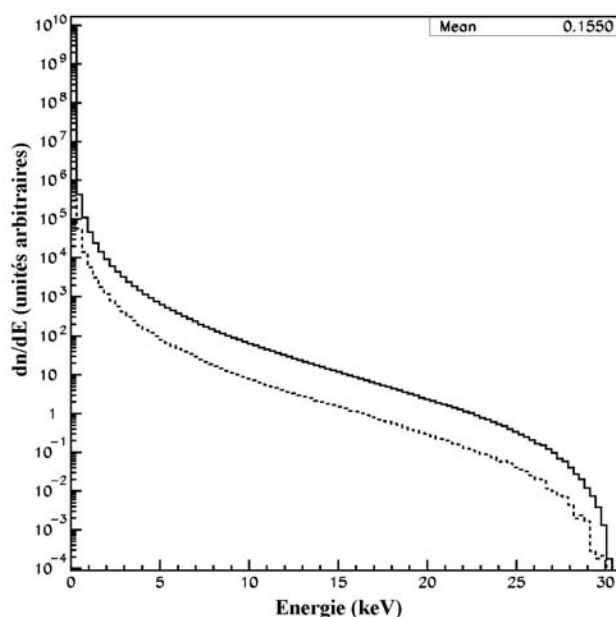


Figure 145 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de protons ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule

La figure 145 montre des énergies d'électrons pouvant aller jusqu'à 30 keV au maximum, cependant on remarque une très forte proportion d'électrons de très faible énergie. Ceci est plus visible sur la figure 146 qui représente le même spectre en coordonnées logarithmiques.

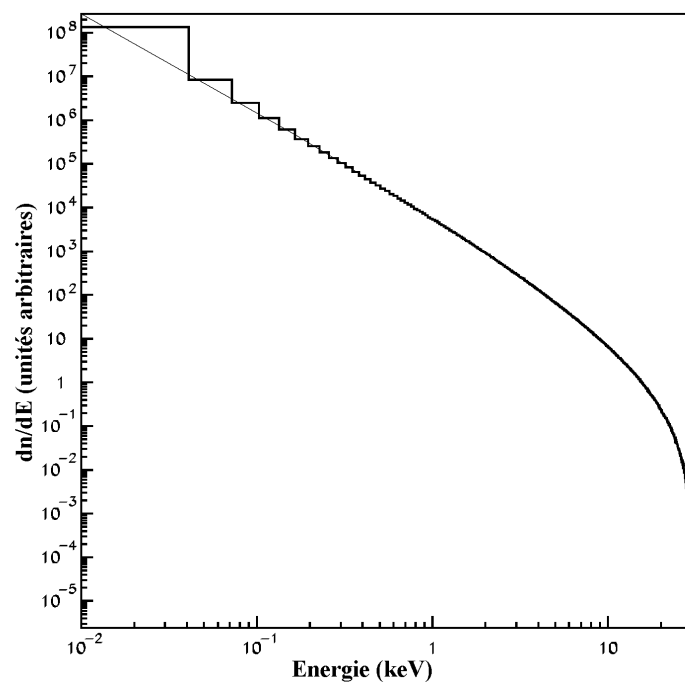


Figure 146 : *Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de protons dans la cellule en coordonnées logarithmiques*

La figure 147 représente le spectre en énergie des électrons d'ionisation produits dans le voisinage de traces de noyaux de ^{12}C .

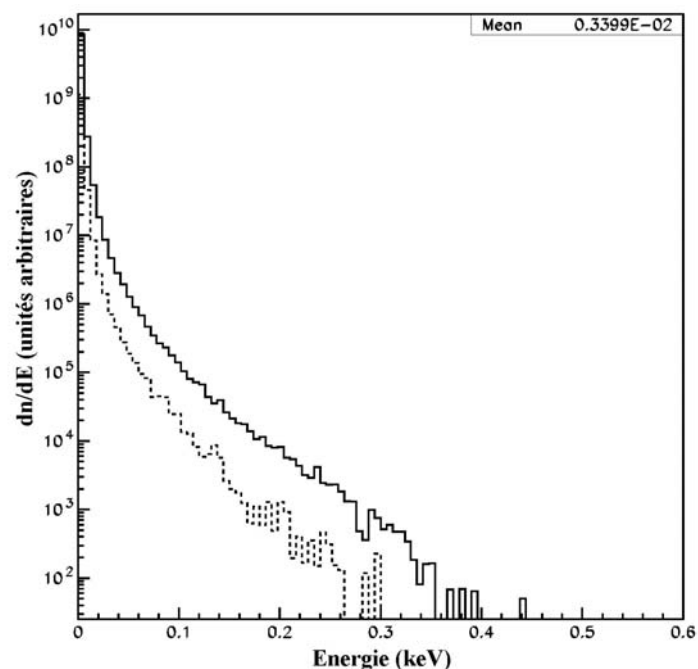


Figure 147 : *Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{12}C ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule*

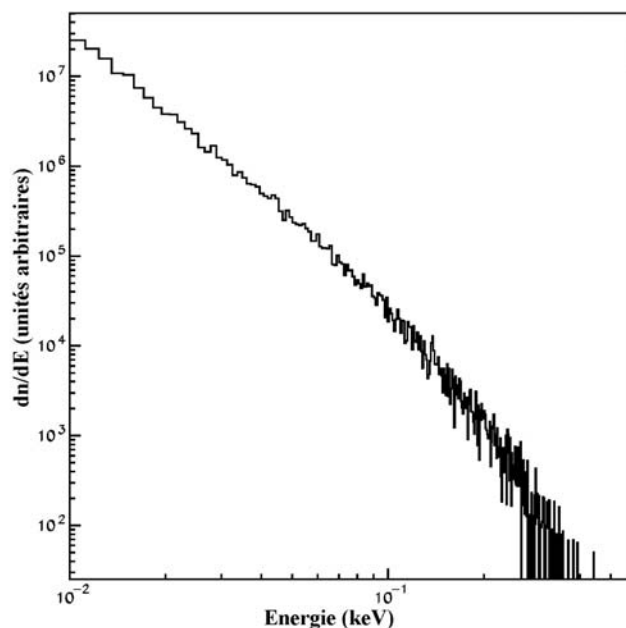


Figure 148 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{12}C dans la cellule en coordonnées logarithmiques

La aussi nous observons une forte composante d'électrons de très faible énergie. Nous présentons trois autres histogrammes pour des alphas, des noyaux ^{13}C et ^{16}O .

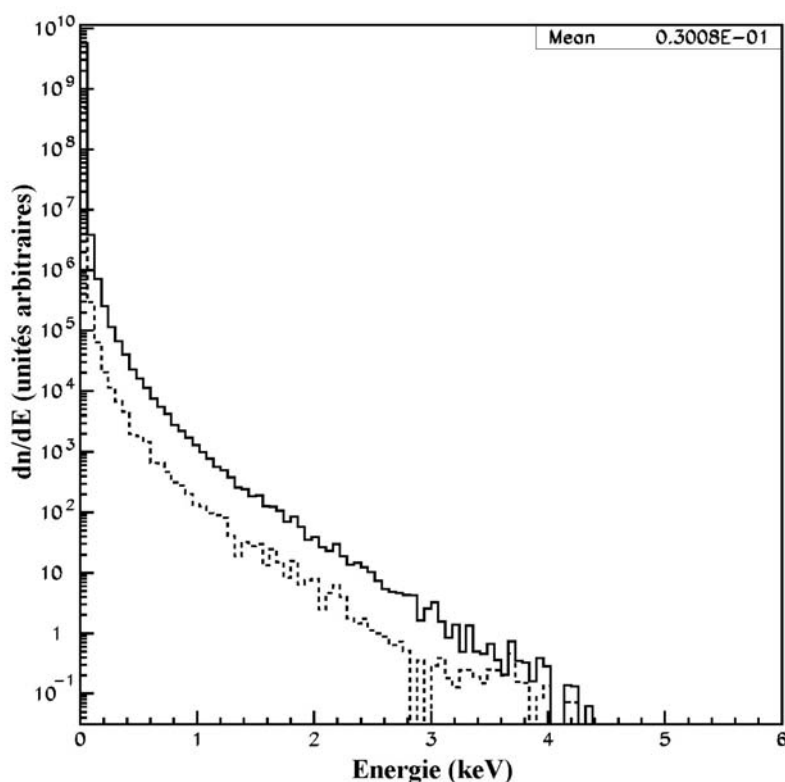


Figure 149 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces d'alphas ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule

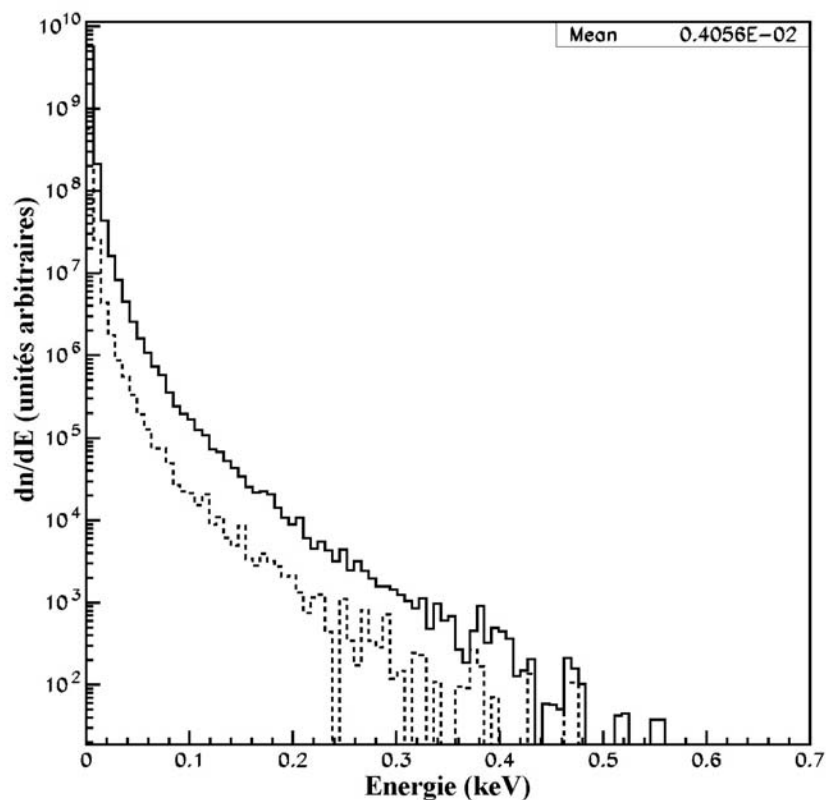


Figure 150 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{13}C ; en trait plein dans la cellule en trait tireté dans le noyau de la cellule

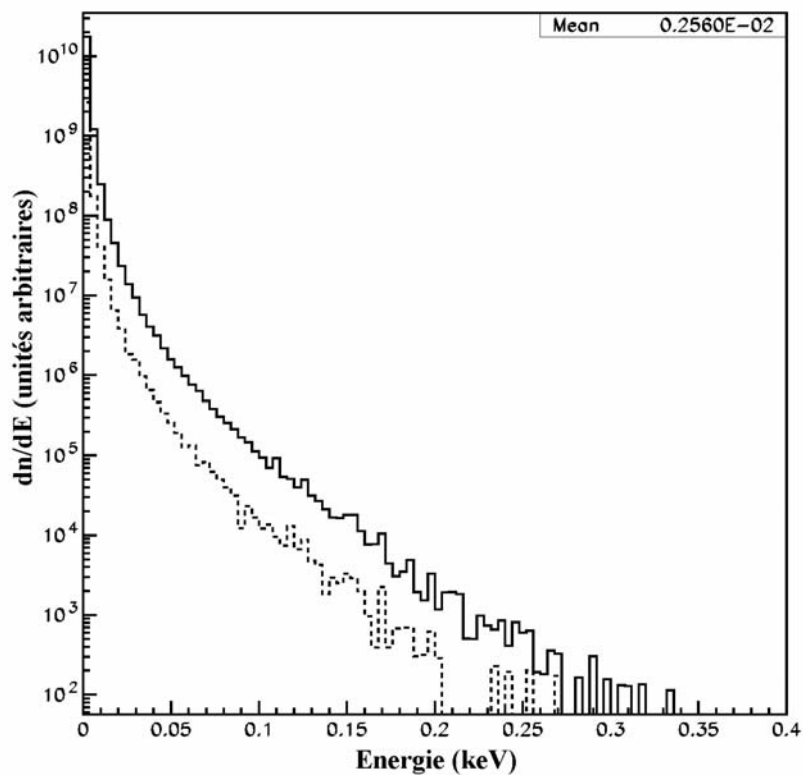


Figure 151 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{16}O ; en trait plein dans la cellule en trait tireté dans le noyau de la cellule

En ce qui concerne le noyau cellulaire, nous comptabilisons à la fois les électrons directement émis à l'intérieur du noyau cellulaire et ceux provenant de la cellule, c'est-à-dire extérieurs au noyau.

En ce qui concerne les noyaux atomiques de $Z > 1$, les électrons ont un parcours trop faible pour atteindre le noyau s'ils sont émis à l'extérieur. Quelques électrons produits à partir des traces de protons atteignent le noyau mais leur quantité est négligeable.

Au regard de ces différents spectres nous observons que :

- Les électrons sont émis en grande proportion à de faibles énergies, pouvant descendre en dessous de 10 eV.

Noyaux	H	alpha	^{12}C	^{16}O
Valeurs moyennes des énergies d'émission des électrons en eV	155	30,1	3,4	2,6

Tableau 21 : Valeurs moyennes des énergies d'émission des électrons

Plus les particules chargées traversant la cellule ont un Z faible, plus elles sont énergétiques (cf. paragraphe 6.1.5). Les électrons qu'elles émettent ont un spectre d'énergie qui s'étale vers des énergies plus élevées. En effet, ceci se justifie car, dans notre simulation, l'énergie ω des électrons est tirée de façon equidistribuée entre ω_{\min} et ω_{\max} où ω_{\min} est une énergie seuil déterminée de manière arbitraire et ω_{\max} est donné par la relation (110) suivante où l'on voit clairement le rôle du β de la particule :

$$\omega_{\max} = \frac{2m^2\beta^2}{1-\beta^2} \quad (110)$$

- Les électrons atteignant le noyau cellulaire proviennent de particules chargées qui traversent le noyau ou qui sont produites directement dans le noyau (cas des ions de $Z > 1$).

6.2.2 Distribution du parcours des électrons d'ionisation à partir des traces de particules chargées pénétrant dans la cellule

Nous présentons ci-dessous, les distributions des parcours des électrons d'ionisation produits à partir des traces de particules chargées. Ces parcours sont déterminés en fonction de l'énergie d'émission des électrons. Nous avons pour cela utilisé des relations empiriques fondées sur des mesures expérimentales (cf. paragraphe 5.3.2.2).

La figure 152, représente le parcours des électrons émis à partir des traces de protons.

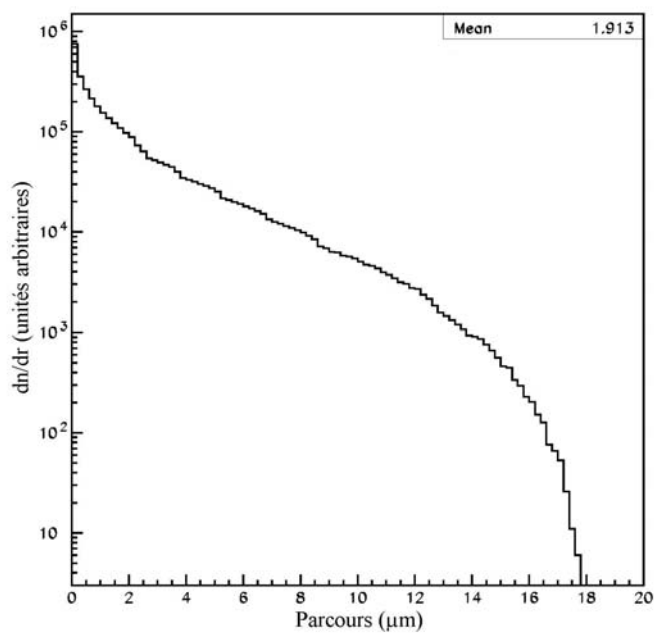


Figure 152 : *Parcours des électrons produits à partir des traces de protons*

La figure 153 représente le parcours des électrons émis à partir des traces d'alphas

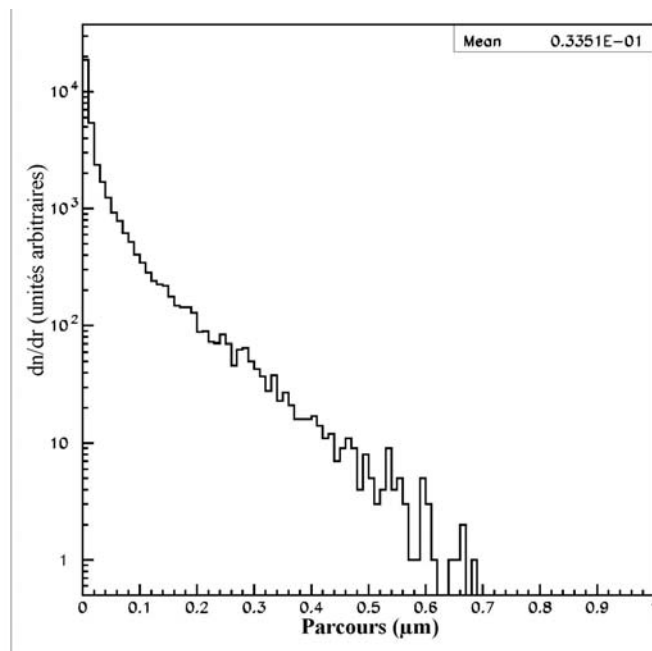


Figure 153 : *Parcours des électrons produits à partir des traces d'alphas*

La figure 154 représente le parcours des électrons émis à partir des traces de noyaux ^{16}O

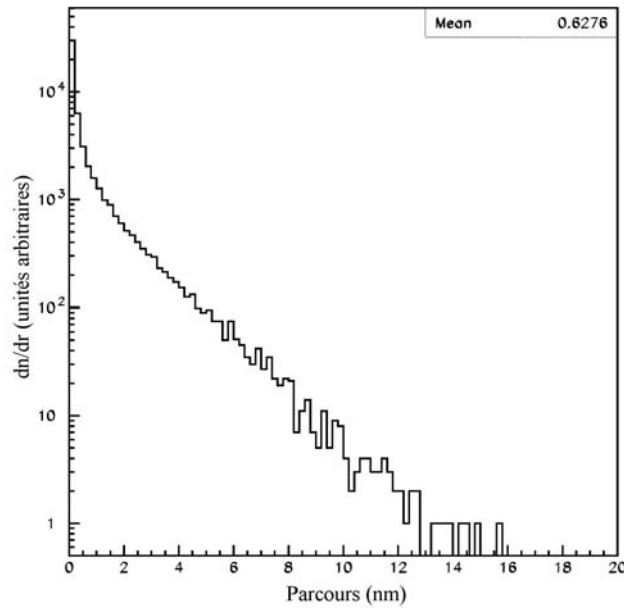


Figure 154 : *Parcours des électrons produits à partir des traces de noyaux ^{16}O*

La figure 155 représente le parcours des électrons émis à partir des traces de noyaux ^{12}C

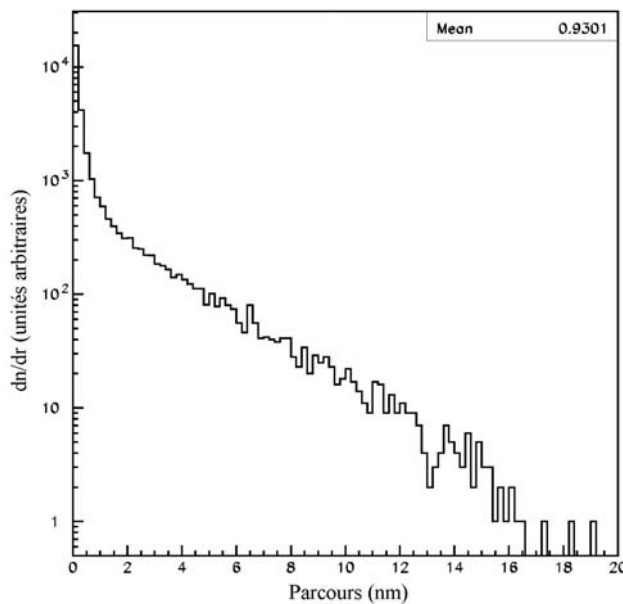


Figure 155 : *Parcours des électrons produits à partir des traces de noyaux ^{12}C*

Ces divers histogrammes montrent que les parcours des électrons émis par les protons peuvent aller jusqu'à une dizaine de μm , mais le parcours moyen est égal à $1,913 \mu\text{m}$. Les alphas ont un parcours plus petit, au maximum environ $0,7 \mu\text{m}$, et une valeur moyenne de 33 nm . Les noyaux plus lourds tels que ^{16}O et ^{12}C produisent des électrons de faible parcours pour un maximum de 15 nm environ, les valeurs moyennes respectives étant de $0,6 \text{ nm}$ et $0,9 \text{ nm}$.

La figure 156 représente le parcours des électrons en fonction de leur énergie. La figure 157 est extraite de l'article « Low-Energy Electron Penetration Range in Liquid Water » [MEE.02], cette figure regroupe à la fois des résultats expérimentaux et des résultats provenant de simulations.

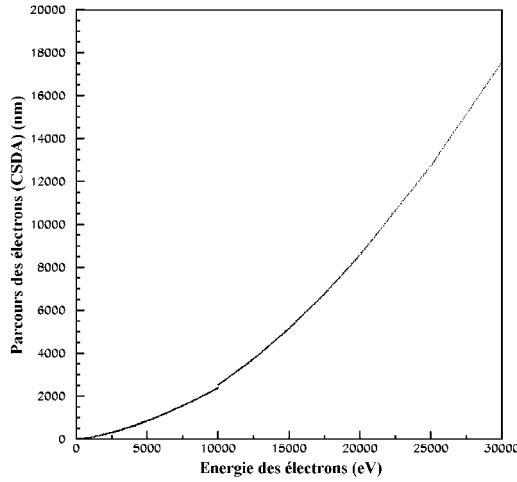


Figure 156 : Parcours des électrons en fonction de leur énergie

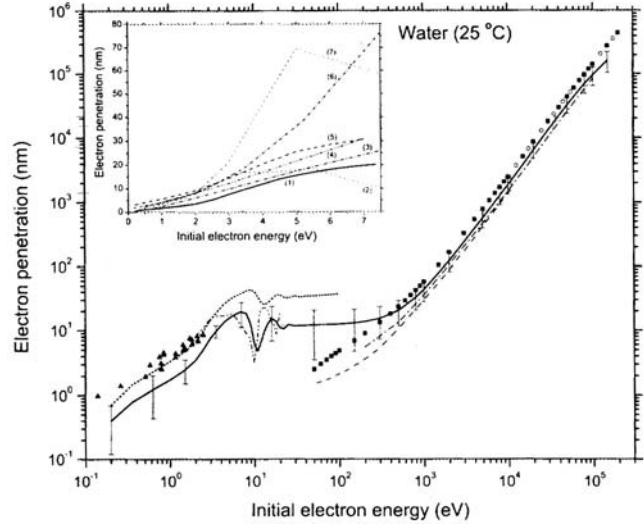


Figure 157 : Parcours des électrons en fonction de leur énergie

Nous pouvons constater que les relations parcours-énergie que nous avons utilisées sont en bon accord avec l'article cité dans la gamme d'énergie supérieure à 100 eV. En dessous de 100 eV la valeur du parcours est sous estimée par la formulation de Iskef, Cunningham et Watt [ISK.83].

Une information supplémentaire utile peut être fournie par l'étude du profil de la distribution de dose autour de l'axe de la trace. Ceci fait l'objet du paragraphe suivant.

6.2.3 Largeurs de trace

Plusieurs modèles ont été proposés pour décrire les distributions de doses autour de l'axe de la trace. Parmi eux, nous pouvons citer trois modèles très classiques : le modèle du cœur et de la pénombre [CHA.80], le modèle proposé par Cuccinota et al [CUC.97] [CUC.98], et la théorie proposée par Butts et Katz [BUT.67].

Nous avons utilisé cette dernière théorie pour nos calculs. Afin d'évaluer la distribution radiale de la dose, nous utilisons la relation (108) connue citée dans le paragraphe 5.3.2.2 donnant la distribution en énergie des électrons :

$$\begin{aligned} dn &= \frac{CZ^{*2}}{\beta^2} \frac{d\omega}{\omega^2} \text{ pour } \omega \leq \omega_{\max} \\ dn &= 0 \text{ pour } \omega > \omega_{\max} \end{aligned} \quad (108)$$

dn est le nombre d'électrons émis avec une énergie comprise entre ω et $\omega+d\omega$

$$C = \frac{2\pi N e^4}{m c^2} = 0,85 \frac{\text{eV}}{100\mu\text{m}} \quad (109)$$

N étant le nombre d'électrons par unité de volume (le milieu considéré est l'eau).
 ω_{max} est l'énergie maximale d'éjection d'un électron :

$$\omega_{\text{max}} = \frac{2m^2\beta^2}{1-\beta^2} \quad (110)$$

La formule donnant la charge effective de l'ion considéré (111) a été donnée au paragraphe 5.3.2.2.

Dans cette théorie, une relation parcours-énergie doit être introduite pour les électrons. Les auteurs ont adopté la paramétrisation très simplifiée suivante :

$$r = k\omega^\alpha \quad (130)$$

Avec pour l'eau :

$$k = 10\mu\text{g cm}^{-2} \text{ keV}^{-1}$$

$$\alpha = 1$$

Cette relation est correcte à 10% près pour des énergies d'électrons inférieures ou égales à 2 keV.

Nous calculons ensuite l'énergie déposée par ces électrons autour de l'axe de la trace, c'est-à-dire dans une couche cylindrique d'épaisseur dx , de rayon x et de longueur unité. L'énergie déposée dans cette couche est donnée par :

$$d\omega = k^{-1} dr \quad (131)$$

Le nombre total d'électrons passant à travers la couche est alors donné par :

$$n[\omega(r), \omega_{\text{max}}] = \frac{C Z^{*2}}{\beta^2} \int_{\omega(r)}^{\omega_{\text{max}}} \frac{d\omega}{\omega^2} \quad (132)$$

ou encore :

$$n[\omega(r), \omega_{\text{max}}] = \frac{C Z^{*2}}{\beta^2} \left[\frac{1}{\omega(r)} - \frac{1}{\omega_{\text{max}}} \right] \quad (133)$$

Posons $X = k \omega_{\text{max}}$.

L'énergie D déposée par unité de volume dans une couche cylindrique d'épaisseur dr autour de la trace est obtenue en multipliant l'énergie déposée par chaque électron par le nombre total d'électrons pénétrant dans cette couche. Le volume de la couche est égal à $2\pi r dr$.

$$D(r, \beta, Z^*) = \frac{k^{-1} dr}{2\pi r dr} \frac{CZ^{*2}}{\beta^2} \left[\frac{1}{\omega(r)} - \frac{1}{\omega_{\max}} \right] \quad (134)$$

ou encore :

$$D = \frac{CZ^{*2}}{2\pi r \beta^2} \left[\frac{1}{r} - \frac{1}{R} \right] \quad (135)$$

Nous avons calculé cette distribution de dose pour des protons ou des ions dont l'énergie correspond à leur énergie moyenne à l'entrée de la cellule.

La figure 158 suivante donne des exemples de distributions radiales de doses pour des protons de 6,2 MeV, alphas de 2,16 MeV, ^{12}C de 0,38 MeV et ^{16}O de 0,26 MeV.

La figure 159 compare les distributions radiales de doses pour des protons d'énergie 6,2 MeV et 14 MeV.

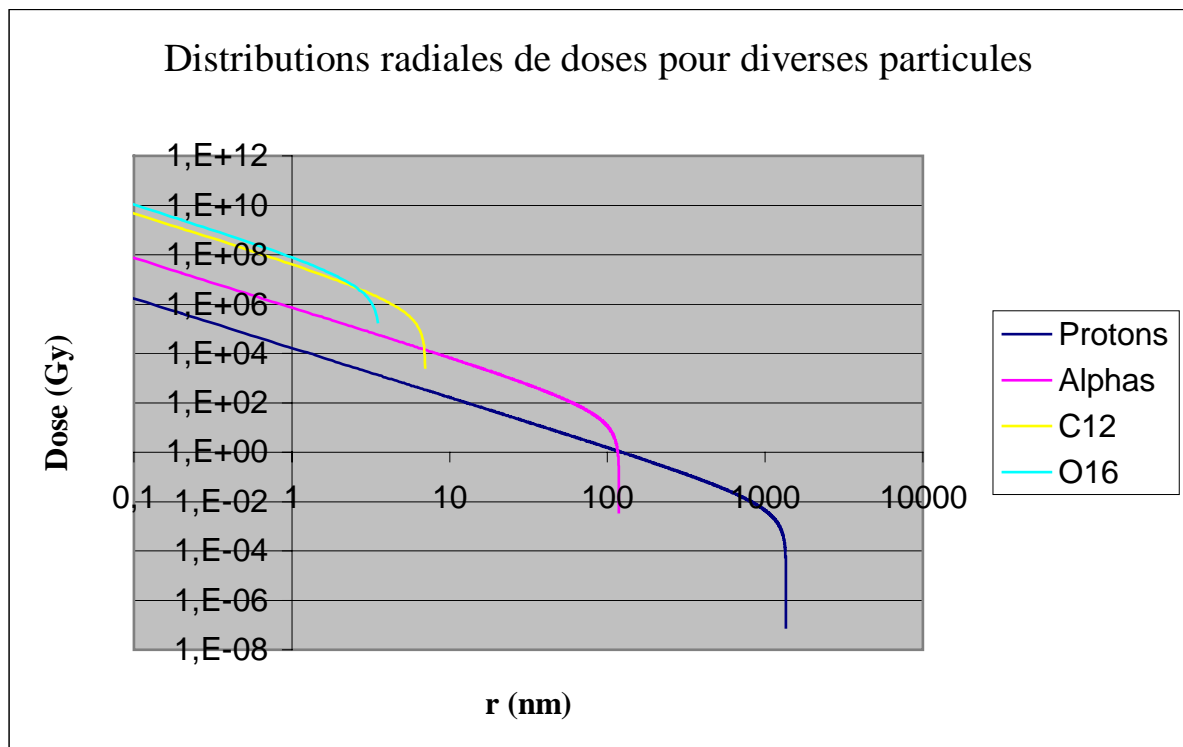


Figure 158 : Distributions radiales de doses pour diverses particules

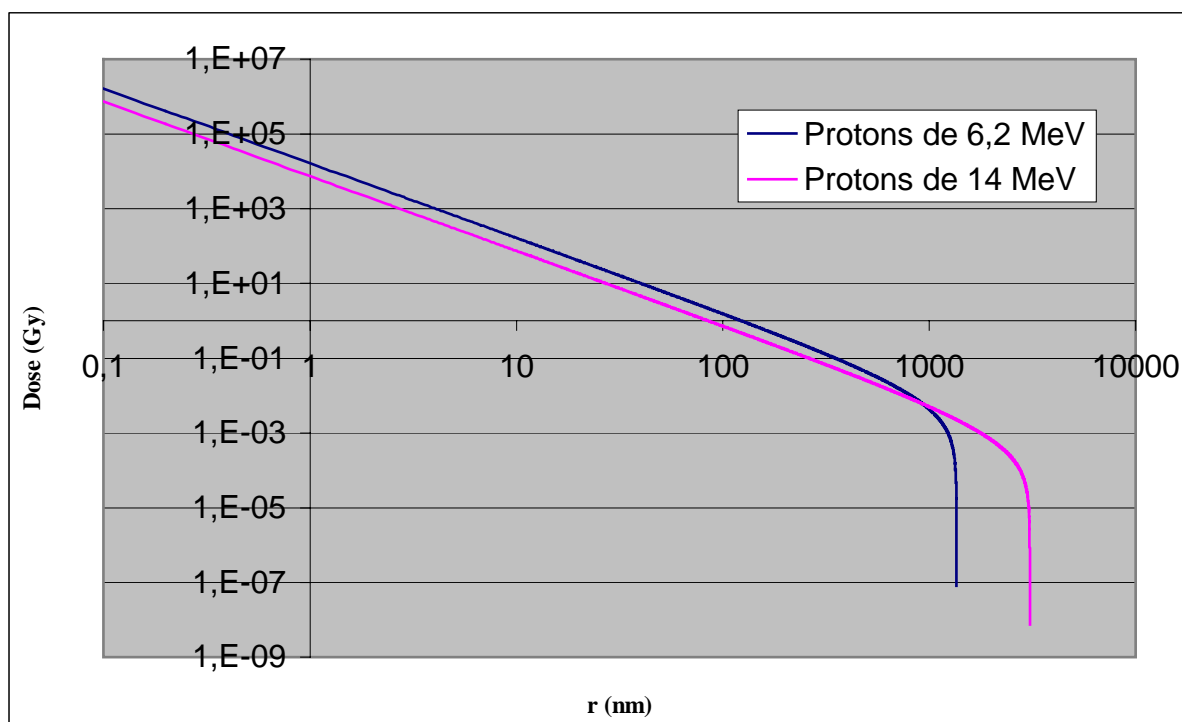


Figure 159 : Distributions radiales de doses pour deux énergies de protons différentes

Les valeurs très élevées de la dose sur l'axe de la trace ne sont pas surprenantes dans la mesure où l'énergie est déposée dans un très petit volume autour de la trace. En prenant l'exemple des protons de 6,2 MeV, la dose locale n'est plus que de 1 cGy à un μm de l'axe de la trace.

Il apparaît clairement au vu des figures montrant les distributions de parcours et les profils de dose qu'il existe une corrélation très nette entre ces deux types de distributions. En effet, le tableau 22 ci-dessous donne pour plusieurs types de particules les valeurs moyennes de leurs énergies et les valeurs moyennes des parcours des électrons émis.

	Protons	Alphas	^{16}O	^{12}C
$\langle E \rangle$ (MeV)	6,21	2,16	0,26	0,38
$\langle r \rangle$ (nm)	1913	33	0,6	0,9

Tableau 22 : Valeurs moyennes des énergies et des parcours des électrons émis par différentes particules

Ce tableau met en évidence la corrélation citée ci-dessus : plus le parcours moyen des électrons est élevé plus les distributions radiales de doses sont étalées par rapport à l'axe de la trace.

Au regard des figures 158 et 159, il apparaît que les largeurs de traces restent très faibles devant la dimension de la cellule, même pour les particules chargées les plus énergétiques. Nous serons amenés à reprendre cet aspect dans le chapitre 7.

Chapitre 7 : Discussion et interprétation des résultats

Pour discuter et interpréter nos résultats, nous reprenons les aspects et résultats principaux décrits dans les chapitres précédents.

7.1 Mesures de débit de fluence et de doses

Les mesures effectuées par deux méthodes d'activation différentes (irradiation de cuivre et d'or) sont en très bon accord. Le débit de fluence à 13 cm de la source de neutrons est égal à $(1,08 \pm 0,04) \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$ dans le cas de l'irradiation de l'or et $(1,14 \pm 0,04) \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$ dans le cas de l'irradiation du cuivre. Nous obtenons ainsi des valeurs en accord avec les données du constructeur du tube générateur ($1,13 \times 10^5 \text{ n.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$). Ces deux techniques actuellement mises au point seront utilisées lors des futures expériences d'irradiations de cellules ou d'animaux.

Nous mesurons d'autre part les doses à l'aide de diodes au silicium pour nos expériences d'irradiation. L'utilisation de ces diodes est bien adaptée à nos expériences et fournit des résultats reproductibles et fiables.

7.2 Spectrométrie avec MCNP4C

L'utilisation du code MCNP4C a permis d'obtenir une spectrométrie neutronique qui a montré la présence d'un pourcentage non négligeable de neutrons d'énergie dégradée. L'énergie des neutrons incidents varie entre 0 et 14 MeV avec un pic prédominant à 14 MeV. Ce résultat a été introduit dans notre code de simulation TRACE afin d'affiner les calculs de débit de dose. D'autre part le code MCNP4C nous a permis de quantifier la contamination du flux primaire par les photons et les électrons. Nous avons mis en évidence le rôle important joué par la casemate d'irradiation et par le dispositif expérimental lui-même (flacons de culture). En particulier, la contamination en neutrons passe de 16% à 30% entre la face d'entrée du flacon de culture et l'interface entre les deux flacons juxtaposés et la contamination en photons passe de 20% à 28%. Ceci montre l'intérêt de réaliser des irradiations avec un seul flacon par support, les cellules étant adhérentes à la première paroi.

La contamination en photons est importante en flux, cependant les mesures de dose photons et neutrons réalisées en 1995 ont montré que le rapport dose photon/dose neutron ne dépasse pas 9%. Ces divers résultats montrent bien que les phénomènes observés sur la courbe de survie correspondent bien à l'action des neutrons.

7.3 Le code de simulation *DIANE* réalisé au laboratoire

Rappelons que *DIANE* est composé de deux programmes nommés TRACE et ELEC [NEN.01], [NEN.02].

7.3.1 Le code TRACE

Depuis 1998, plusieurs codes de simulation destinés à décrire l'interaction de neutrons monoénergétiques de 14 MeV ont été élaborés. Le premier, dit « modèle de la goutte d'eau » [NEN.98], assimilait la cellule à une sphère d'eau isolée et il n'était pas tenu compte de l'interaction des neutrons avec le milieu extérieur à la cellule. Ce modèle était simplement destiné à étudier la faisabilité de telles simulations.

Un modèle proche de ce dernier, a ensuite été conçu afin d'étudier les dépôts d'énergie provenant de l'interaction des neutrons thermiques et de la composante secondaire de 2,4 MeV provenant du générateur (<1% du flux total de neutrons) [COR.00]. Cette simulation a montré que les neutrons thermiques et les neutrons de 2,4 MeV ne contribuent que très faiblement au dépôt de dose dans la cellule (ordre de 1%).

Un troisième code dit E.D.C.I.N. (Energie Déposée dans les Cellules Irradiées par des Neutrons) a été élaboré en prenant le modèle d'une cellule hémisphérique adhérente à une paroi du flacon de culture [ALA.02]. Ce modèle a permis d'obtenir des informations sur les dépôts d'énergie dans les différents compartiments cellulaires (noyau, région membranaire, cytoplasme). Cependant ce dernier code correspond à une géométrie bien déterminée et non modifiable, à des neutrons incidents monoénergétiques de 14 MeV et ne contient aucune étude de la structure spatiale des traces des particules chargées secondaires et des électrons d'ionisation émis le long de ces traces.

Le code de simulation *DIANE* faisant l'objet de notre étude, (composé de deux programmes nommés TRACE et ELEC), est applicable à différentes situations expérimentales. La géométrie adoptée s'applique aussi bien à l'étude de cultures cellulaires (cellules isolées), cultures monocouche ou irradiation de volumes macroscopiques (cas de l'irradiation de souris par exemple). D'autre part, nous avons intégré dans le code *DIANE* de nombreuses tables de sections efficaces très complètes permettant de simuler l'interaction de neutrons d'énergie comprise entre les énergies thermiques (0,025 eV) et 14 MeV, pour toutes les réactions nucléaires traitées. Nous simulons ainsi les conditions expérimentales réelles.

De plus le code TRACE a pu être qualifié à la fois par l'expérience (mesure de dose à l'aide de diodes) et par comparaison avec les résultats fournis par un autre code couramment utilisé par la communauté scientifique : le code MCNP4C. Les résultats obtenus par le code TRACE, utilisent comme données d'entrée les mesures de débit de fluence réalisées par activation ; ces dernières étant en accord avec les données fournies par le constructeur du tube générateur.

DIANE a permis de mettre en évidence le rôle important des protons provenant du milieu extérieur, ces derniers déposant la quasi totalité de la dose dans la cellule. Cependant, nous avons aussi montré qu'il existait des événements à grands transferts d'énergie, ceux ci provenant d'ions lourds chargés créés à l'intérieur de la cellule. De tels événements produisent des grappes de lésions qui sont bien connues comme étant associées à des dommages létaux capables d'induire la mort cellulaire.

Notre simulation étant adaptable à diverses conditions expérimentales, nous pouvons modifier la géométrie, la composition des divers milieux et choisir le spectre d'énergie des neutrons incidents. Cette adaptabilité du code nous permet de l'utiliser de manière complémentaire aux

codes de simulation Monte Carlo tels que ceux développés par l'équipe de Sherbrooke [COB.98], [FRO.98], [HER.00], qui permettent de calculer les rendements radiolytiques des diverses espèces radicalaires et moléculaires formées lors de la radiolyse de l'eau ou de solutions aqueuses diluées (e_{aq}^- , H^\bullet , H_2 , $\cdot OH$, H_2O_2 , $HO_2^\bullet/O_2^{\bullet-}$, H^+ , OH^- , etc...). Ces codes ont permis, par exemple, de calculer les rendements « primaires » de l'atome H^\bullet (G_{H^\bullet}) [MEE.01], du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ($G_{H_2O_2}$) [MEE.02] et de l'électron hydraté e_{aq}^- ($G_{e_{aq}^-}$) [JAY.03]. Les figures 160, 161 et 162, extraites des références précédemment citées, montrent G_{H^\bullet} , $G_{H_2O_2}$ et $G_{e_{aq}^-}$ en fonction du TEL.

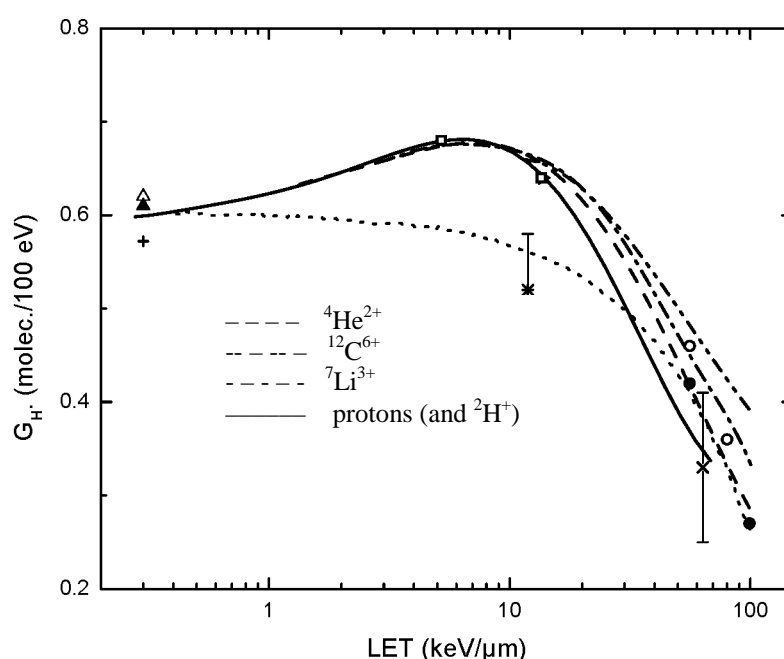


Figure 160 : Variation du rendement « primaire » de l'atome H^\bullet (G_{H^\bullet}) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour différents ions [MEE.01].

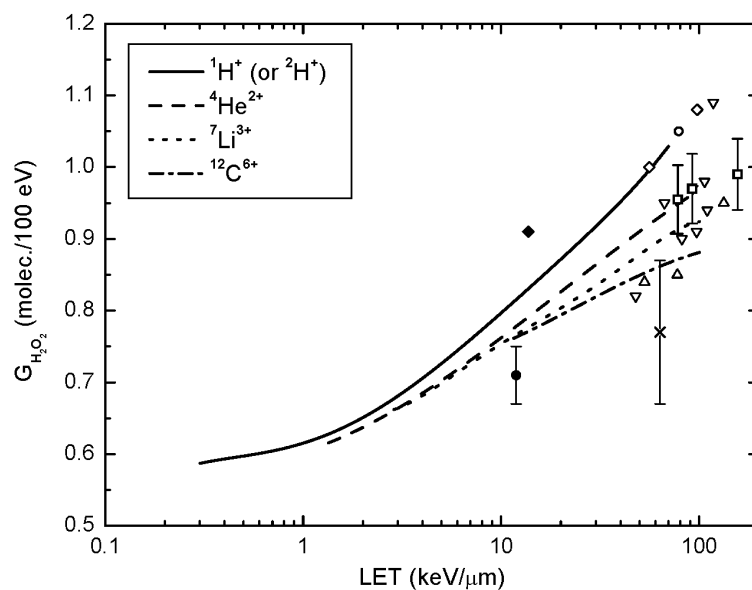


Figure 161 : Variation du rendement « primaire » d'eau oxygénée ($G_{H_2O_2}$) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour différents ions [MEE.02].

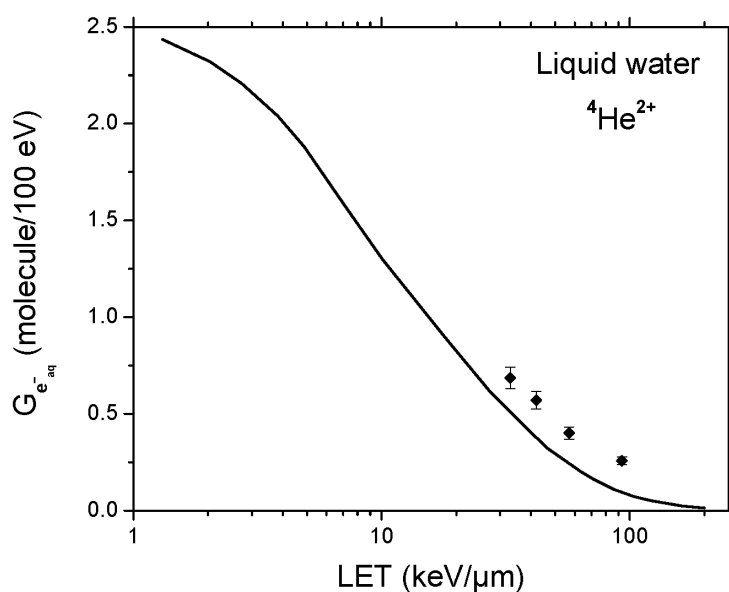


Figure 162 : Variation du rendement « primaire » de l'électron hydraté ($G_{e^-_{aq}}$) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour des hélions $^4He^{2+}$; la courbe en trait plein est le résultat de la simulation [JAY.03], les points proviennent de résultats expérimentaux [LAV.93].

Une collaboration s'est établie entre l'équipe de Sherbrooke et notre groupe pour l'utilisation de nos programmes. Des calculs de rendements « primaires » (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C ont été réalisés par l'équipe sherbrookoise pour des particules correspondant à notre simulation et dont l'énergie est l'énergie moyenne à l'intérieur de la cellule : protons de 6,21 MeV (TEL de 6,634 keV.μm⁻¹) et hélions de 2,16 MeV (TEL de 204,938 keV.μm⁻¹).

Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Type de particule	Protons (6,21 MeV, TEL de 6,634 keV.μm ⁻¹)					
Espèce	H [•]	•OH	H ₂ O ₂	H ₂	e _{aq} ⁻	HO ₂ •/O ₂ ^{•-}
Rendement « primaire » (molécule/100 eV)	0,703 ± 0,0062	1,719 ± 0,0145	0,833 ± 0,005	0,631 ± 0,0073	1,514 ± 0,019	0,0173 ± (7 × 10 ⁻⁴)

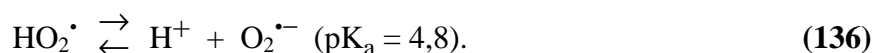
Tableau 23: Rendements radiolytiques « primaires » (à 10^{-6} s) pour des protons de 6,207 MeV dans l'eau pure liquide à 25 °C.

Type de particule	Hélions (2,16 MeV, TEL de 204,938 keV.μm ⁻¹)					
Espèce	H [•]	•OH	H ₂ O ₂	H ₂	e _{aq} ⁻	HO ₂ •/O ₂ ^{•-}
Rendement « primaire » (molécule/100 eV)	0,1675 ± 0,0074	0,1614 ± 0,0016	0,9751 ± 0,0203	1,182 ± 0,0128	0,0222 ± 0,0035	0,0595 ± (22 × 10 ⁻⁴)

Tableau 24 : Rendements radiolytiques « primaires » (à 10^{-6} s) pour des hélions de 2,161 MeV dans l'eau pure liquide à 25 °C.

Les tableaux précédents montrent que, lorsque le TEL du rayonnement augmente, les rendements « primaires » des espèces radicalaires e_{aq}⁻, H[•] et •OH diminuent, alors que les rendements moléculaires augmentent. En revanche, on produit des radicaux HO₂•/O₂^{•-} en l'absence d'oxygène dont le rendement « primaire » augmente avec le TEL.

Ces résultats sont obtenus pour un milieu de pH 7 : dans ces conditions, les radicaux hydroperoxyde HO₂• formés sont transformés quasi-complètement en radicaux superoxyde O₂^{•-} via le déplacement de l'équilibre acido-basique :



Ce n'est pas le cas en milieu acide où HO₂• reste essentiellement sous cette forme. Le pH joue donc un rôle très important surtout aux très grands TEL où les seuls radicaux présents sont HO₂• ou O₂^{•-}.

De telles données présentent un grand intérêt sur le plan radiobiologique, la rédaction d'un article conjoint est prévue par la collaboration.

Les résultats fournis par notre code sont aussi utilisables comme données d'entrée pour d'autres codes de simulation Monte Carlo étudiant les cassures simples et doubles brins ou diverses lésions de l'ADN tels que PARTRAC [FRI.02], MOCA15 [OTT.97] et la simulation proposée par Nikjoo, O'Neill, Terrissol, Goodhead [NIK.99].

7.3.2 Le code ELEC

Les spectres en énergies des électrons émis à partir des traces de particules chargées secondaires montrent une très grande proportion d'électrons de faible énergie (ordre de quelques eV). Dans un deuxième temps nous avons cherché à connaître la proportion des électrons pouvant atteindre un objet sub-cellulaire, ici le noyau de la cellule. Bien que la relation parcours-énergie employée soit approximative dans la région des très faibles énergies (sous estimation des parcours en dessous de quelques dizaines d'électron-volts), nous avons montré que dans le cas où l'électron est émis à l'extérieur du noyau sa probabilité d'atteindre ce dernier est quasi nulle. Ces observations sont confortées par l'étude parallèle des largeurs de traces. En effet, la distribution radiale de doses pour des protons d'énergie moyenne 6,2 MeV ne s'étend pas au-delà de 1,4 μm . On peut en conclure que la largeur de trace est négligeable devant les dimensions cellulaires et que les électrons d'ionisation présents dans le noyau proviennent de particules qui ont traversé ce noyau.

Il existe donc dans le noyau irradié un très grand nombre d'électrons de faible énergie et en particulier inférieure à l'énergie d'ionisation de l'ADN qui est de 8 à 10 eV. Ces électrons de faible énergie peuvent-ils occasionner des lésions à la molécule d'ADN ? Des travaux récents [BOU.00], [PAR.94], montrent que l'interaction des électrons de basse énergie avec l'ADN peut provoquer des dommages biologiques significatifs sous forme de cassures simple et double brins à des énergies inférieures à 8 ou 10 eV. Ce phénomène porte le nom d'attachement dissociatif de l'électron : l'attachement d'un électron sur un des constituants de l'ADN entraîne la formation d'un anion transitoire. La dissociation de cet anion transitoire induit une cassure simple brin suivie d'une réaction du fragment formé sur un autre site de l'ADN se trouvant sur le brin opposé, ce qui provoque une cassure double brin. Le phénomène présente un caractère résonant en fonction de l'énergie de l'électron (cf. annexe 5)

7.4 Modélisation de la courbe de survie à « faible débit de dose » entre 0 et 5 cGy

Nous avons utilisé le code TRACE pour tenter de reproduire l'hypersensibilité à faible dose observée sur les courbes de survie expérimentales : chute de la survie de 100% à 65% entre 0 et 5cGy. Pour cela nous avons adopté un modèle dans lequel nous admettons que la cellule traversée par une particule chargée fortement ionisante subit un dommage qui la rend incapable de former une colonie. Le nombre de cellules présentes dans le flacon passe alors de N à N-1. N est fourni par le coefficient de clonage ou CFA (Colony Forming Ability) lequel dans notre cas est égal à 50%.

Nous avons défini un seuil en dépôt d'énergie par particule en dessous duquel la cellule ne subit pas de dommage. Ce seuil est choisi comme paramètre libre. La courbe de survie

simulée se construit au cours de l'exécution du programme au fur et à mesure de l'incrémentation de la dose.

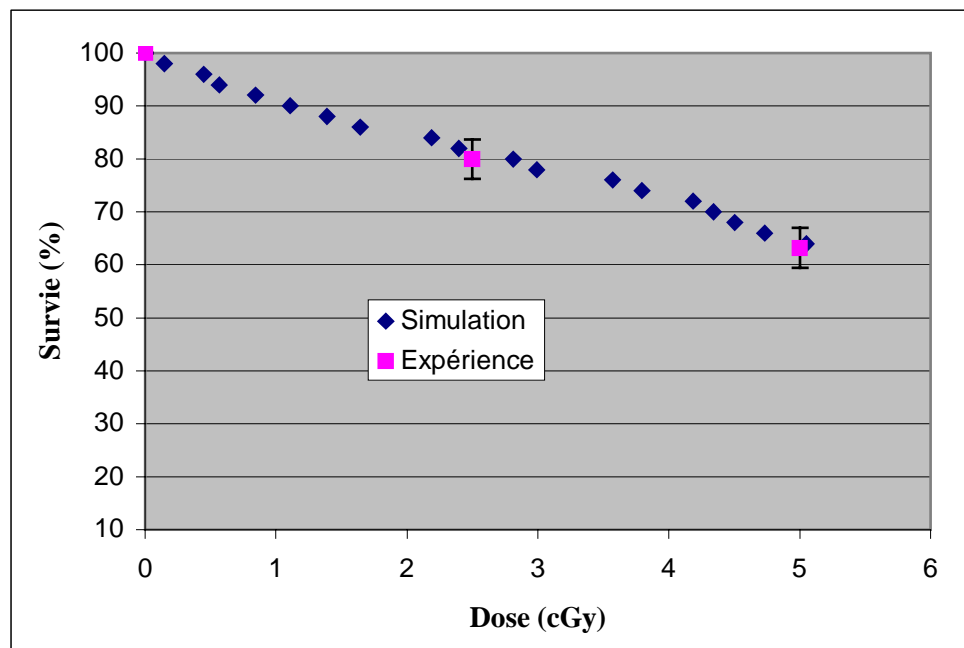


Figure 163 : Comparaison des courbes de survie simulée et expérimentale à faible débit de dose

La figure ci-dessus représente la courbe de survie simulée en utilisant un seuil de 180 keV. Nous observons un bon accord entre la courbe de survie simulée et les points expérimentaux. Nous pouvons constater qu'à 5 cGy la survie est de 65% correspondant aux données expérimentales. Nous avons reporté ces dernières sur la figure 163 avec leur incertitude associée. Nous constatons que ce modèle simple reproduit la chute brutale de la survie entre 0 et 5 cGy. Dans cette hypothèse, quelle que soit la localisation de la trace de la particule chargée à l'intérieur de la cellule, cette dernière subit un dommage qui la rend inactive.

Energie seuil (keV)	100	150	170	200
Survie à 5 cGy (%)	44	52	64	80

Tableau 25: Variation de la survie à 5 cGy en fonction du seuil du dépôt d'énergie

Le tableau 25 montre le rôle du seuil du dépôt d'énergie. La valeur de la survie à 5 cGy est très sensible à ce seuil.

Le code TRACE montre que la quasi totalité (98,5%) des particules déposant de l'énergie dans la cellule est constituée de protons dont l'énergie à l'entrée de la cellule est majoritairement supérieure à 1,5 MeV environ et peut atteindre des énergies très élevées (8 à 10 MeV). La longueur moyenne de trajectoire dans la cellule (corde moyenne) est de 33 μm et l'énergie moyenne des protons à l'entrée dans la cellule est de 5,2 MeV. Les figures 164 et 165 correspondant respectivement à des protons d'énergie 1,5 et 5,2 MeV à l'entrée de la cellule montrent que le pic de Bragg se trouve à l'extérieur de la cellule.

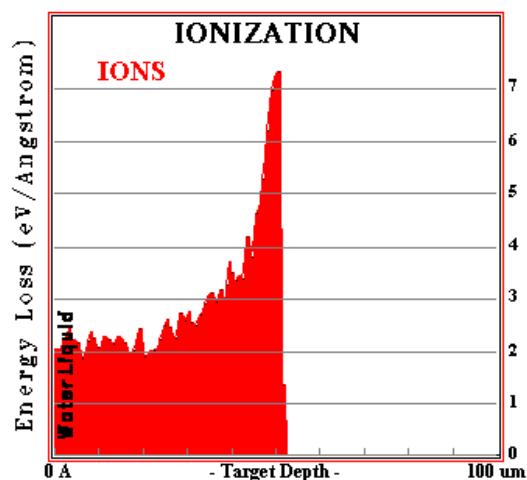


Figure 164 : Courbe de Bragg pour un proton d'énergie 1,5 MeV

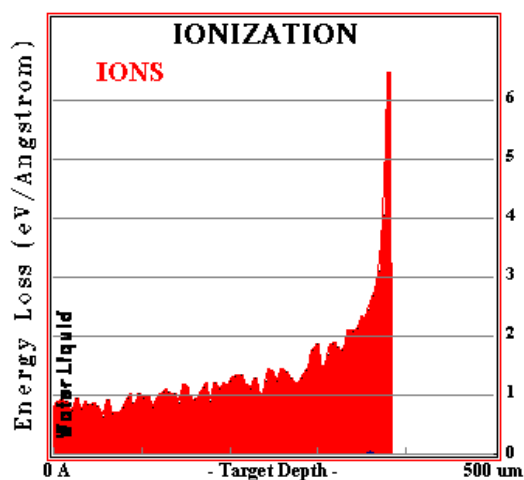


Figure 165 : Courbe de Bragg pour un proton d'énergie 5,2 MeV

Nous pouvons donc admettre que dans le cadre de ce modèle et dans le cas d'irradiation de cellules isolées par des neutrons rapides, la mort cellulaire observée à faible dose (5 cGy) n'est pas obligatoirement une conséquence d'un phénomène balistique du au pic de Bragg, Bien entendu, ce raisonnement n'est pas applicable à l'échelle macroscopique (irradiation de souris par exemple).

Nos travaux conduisent à un résultat ayant un intérêt majeur pour la radiobiologie. En effet, nous avons mis en évidence que le dépôt d'énergie à l'intérieur d'une cellule isolée, après irradiation dans nos conditions expérimentales provient pour environ 85% des protons de recul. De plus, de façon majoritaire, les pics de Bragg de ces protons se situent à l'extérieur de la cellule. Dans ces conditions le dépôt d'énergie provient pour une large part de particules de TEL modéré. Or, ces particules de TEL modéré sont connues pour créer des lésions sublétales qui, pour certaines du moins, sont réparables par la cellule.

Ceci peut être une explication aux plateaux de survie cellulaire et d'aberrations chromosomiques mis en évidence par nos expérimentations entre 5 et 32,5 cGy, ce phénomène de déclenchement après un seuil, qui pour nous, est de 5 cGy.

Nous avons ensuite utilisé le même modèle pour reproduire la courbe de survie expérimentale « à débit de dose modéré ».

7.5 Modélisation de la courbe de survie à « débit de dose modéré »

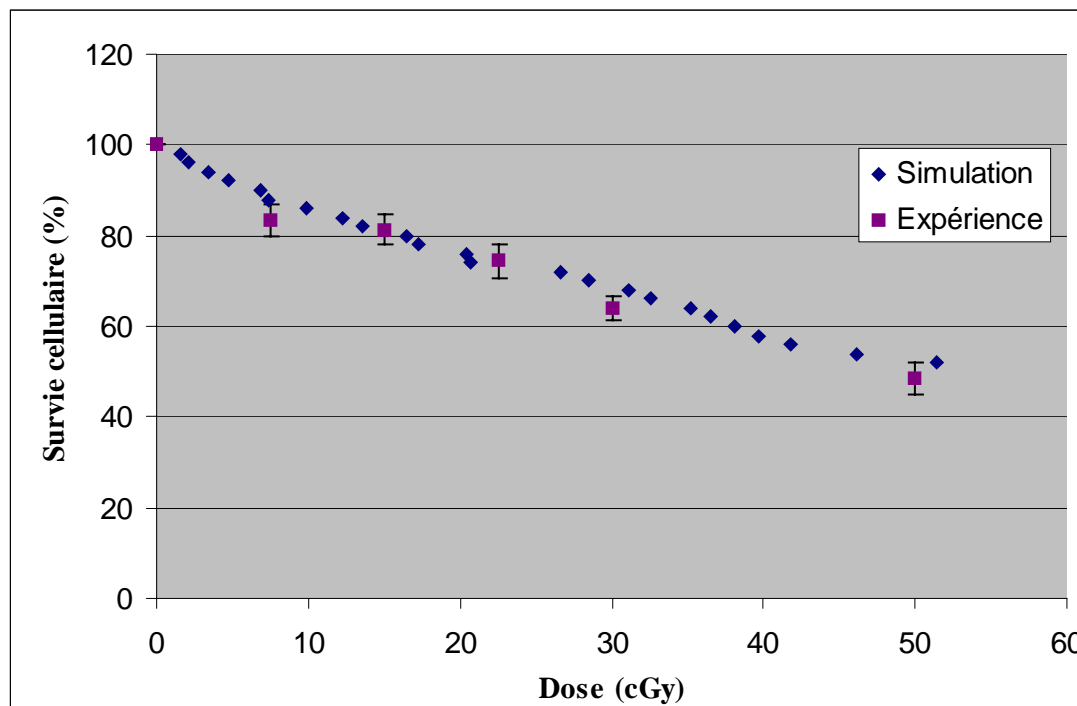


Figure 166 : Comparaison des courbes de survie simulée et expérimentale à débit de dose modéré

La figure ci-dessus montre que l'on obtient un bon accord entre la courbe de survie simulée par **DIANE** et les points expérimentaux correspondants à une irradiation neutron à débit de dose modéré (240 cGy.h^{-1}). Dans ce cas, la valeur du seuil en dépôt d'énergie est de 475 keV. Une interprétation possible de ce seuil plus élevé peut être la suivante :

Pendant un intervalle de temps donné Δt , le nombre de particules chargées secondaires est plus important que pour une irradiation à faible débit de dose (5 cGy.h^{-1}). Ceci implique une production plus élevée d'électrons d'ionisation, d'espèces radiolytiques et donc davantage de lésions au niveau de la molécule d'ADN. Nous pouvons supposer que la cellule subit une « agression » suffisante pour déclencher rapidement ses processus de réparation, ce qui ne serait pas le cas à faible débit de dose. Dans ce dernier cas, nous pouvons supposer qu'il existe un seuil de dose (ici $\approx 5 \text{ cGy}$) à partir duquel la cellule déclenche ses processus de réparation.

L'hypersensibilité observée entre 0 et 5 cGy pour les faibles débits de dose pourrait correspondre à une incapacité de la cellule à réparer les dommages subis et donc à former une colonie.

Ainsi, les résultats fournis par **DIANE** permettent d'ouvrir des perspectives de recherche intéressantes dans le domaine de la radiobiologie et doivent être confirmés par de nouvelles expériences (études des lésions d'ADN, utilisation d'inhibiteurs de la réparation cellulaire, études sur d'autres lignées cellulaires en particulier des cellules saines...).

7.6 Autres travaux expérimentaux réalisés

7.6.1 Recherche d'apoptose

Des irradiations ont été effectuées à faibles doses et faible débit de dose dans le but de mettre en évidence un éventuel phénomène d'apoptose [VER.98] pouvant contribuer à l'hypersensibilité observée entre 0 et 5 cGy sur les cellules de mélanomes. Les cultures cellulaires ont été analysées à l'unité de radiobiologie du centre Jean Perrin. Pour l'instant, aucun phénomène d'apoptose n'a été mis en évidence. Ces études doivent toutefois être poursuivies afin d'être confirmées.

7.6.2 Etude des cassures double brin de l'ADN

Les premiers travaux ont montré une proportion importante de cassures double brin aux très faibles doses. Ce phénomène a particulièrement intéressé le Docteur D. Auerbeck de l'Institut Curie à Orsay et une collaboration est établie pour élucider ce phénomène qui jusqu'alors n'avait pas été mis en évidence. Grâce à ces premiers travaux, nous avons pu acquérir un appareil permettant de faire des analyses de cassures double brin par électrophorèse à champ pulsé, ce dernier nous permettra d'explorer plus précisément ce phénomène.

7.6.3 Irradiation de souris

Au cours de notre travail nous n'avons pas pu réaliser d'irradiation de cellules saines. Or il serait intéressant de savoir si l'hypersensibilité observée sur les cellules de mélanome existe également sur d'autres types de cellules, notamment des cellules saines.

Des travaux réalisés par C. Dionet et al [DIO.84], [DIO.02] ont montré que l'association d'une combinaison chimiothérapique et d'une irradiation de 2 Gy de rayons X permettait d'obtenir un traitement curateur sur des souris porteuses de tumeur ascitique L1210. Il ne s'agit pas de tumeur solide mais de cellules diffuses dans l'abdomen.

Nous avons renouvelé ces expériences en remplaçant les 2 Gy de rayons X par une dose de 10 cGy de neutrons. Nous avons montré que le traitement était aussi efficace sur la tumeur sans être en apparence délétère pour la survie des souris. De plus, l'impossibilité de collimater un faisceau étroit de neutrons obligeait à irradier la tête de la souris : des souris irradiées sans tumeur par 10 cGy de neutrons n'ont présenté aucun effet nocif. Ces résultats sont très positifs et intéressants, toutefois ils restent préliminaires et l'étude est actuellement poursuivie.

Conclusion

L'observation d'une hypersensibilité à faible dose et faible débit de dose lors de l'irradiation de cellules de mélanome par des neutrons rapides a fait l'objet de plusieurs publications et communications qui sont à l'origine de notre travail, lequel présente trois aspects : techniques expérimentales, simulations, applications.

Sur le plan des techniques expérimentales, nous avons mis au point un protocole de mesure du débit de fluence neutrons par activation de feuilles d'or et de cuivre. Nous avons obtenu des valeurs cohérentes et en bon accord avec les données fournies par le constructeur du générateur. Nous pouvons ainsi obtenir un étalonnage du moniteur ; d'autre part, nous avons utilisé cette technique pour mesurer le débit de fluence de neutrons fourni par le nouveau générateur implanté au Laboratoire, lequel sera utilisé pour les expériences à venir.

Concernant les simulations, nous avons d'une part installé et utilisé la nouvelle version du code MCNP 4C. Ce dernier nous a permis d'obtenir une spectrométrie neutrons, à laquelle nous n'avions pas accès expérimentalement. Nous avons montré le rôle important joué par la casemate d'irradiation et les matériaux constituant le dispositif expérimental.

D'autre part nous avons élaboré un code de simulation **DIANE** (TRACE et ELEC) destiné à décrire l'interaction des neutrons avec le milieu irradié. En effet, le code MCNP, dans sa version actuelle, ne permet pas le suivi détaillé des particules chargées de recul issues des collisions des neutrons avec les atomes du milieu, ni la production d'électrons d'ionisation ; il était alors nécessaire de disposer d'un code spécifique à notre problématique. Nous avons montré que notre code était adaptable à diverses situations expérimentales : irradiation de cultures cellulaires, irradiation de volumes macroscopiques (souris), choix des divers milieux irradiés. De plus, ce dernier prend en compte le spectre d'énergie des neutrons incidents, point très important dans le cas de l'utilisation d'une casemate de dimensions réduites. Ceci nous a amenés à introduire des tables très complètes de sections efficaces d'interaction.

Nous avons réalisé plusieurs simulations correspondant aux conditions expérimentales d'irradiation des cultures cellulaires. Nous montrons que la plus grande partie de l'énergie déposée dans la cellule provient des protons créés à l'extérieur de celle-ci. Nous observons la présence d'événements à fort TEL associés à des dépôts d'énergie élevés ; ces derniers correspondent à des ions de $Z > 1$ créés lors d'interaction de neutrons à l'intérieur de la cellule. De tels événements peuvent aboutir à la formation de « grappes de lésions » létales, mais sont trop peu fréquents pour expliquer l'hypersensibilité observée entre 0 et 5 cGy.

Notre code a permis de calculer le débit de dose au niveau de la cellule. La valeur trouvée est en bon accord avec les données expérimentales fournies par les diodes au silicium ainsi qu'avec les estimations effectuées en utilisant MCNP 4C. La qualification du code étant ainsi obtenue, nous avons réalisé plusieurs simulations pour des valeurs du paramètre d'impact maximum comprises entre le rayon cellulaire (20 μm) et le parcours d'un proton de 14 MeV (2,2 mm). Nous obtenons une saturation au-delà de 1 mm, ce qui nous permet de limiter ce paramètre, et ainsi de réduire le temps de calcul.

L'étude de la production d'électrons, associée à des calculs de largeurs de traces, nous a permis d'évaluer la pénétration des électrons autour de l'axe de la trace, et nous avons montré que l'extension spatiale des traces est petite devant les dimensions cellulaires. En parallèle avec cette étude, nous avons introduit dans la simulation un modèle simple qui permet de reproduire le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses. Ce modèle a été également utilisé pour reproduire la courbe de survie expérimentale à débit de dose modéré. Un paramètre essentiel du modèle est le dépôt d'énergie seuil au-dessus duquel on admet que la cellule est dans l'incapacité de poursuivre son évolution. A faible débit de dose, **DIANE** suggère que l'hypersensibilité correspond à l'absence de processus de réparation, lesquels seraient activés à partir d'une certaine dose. Ce modèle simple doit être repris et affiné lors de travaux ultérieurs, il ne prend pas en compte la position de la trace à l'intérieur de la cellule. La largeur de trace étant très petite, nous pouvons supposer qu'il n'est pas nécessaire que qu'elle traverse le noyau pour obtenir un événement létal, et que le cytoplasme ou la région membranaire peuvent jouer un rôle important.

Enfin nous pouvons utiliser les données fournies par le code **DIANE** pour calculer les rendements radiolytiques des diverses espèces radicalaires et moléculaires formées lors de la radiolyse de l'eau, en collaboration avec le groupe de l'Université de Sherbrooke, qui a élaboré un programme de simulation permettant d'obtenir ces informations.

L'étude de la formation et de la propagation des diverses espèces radicalaires et moléculaires formées au cours des processus de radiolyse présente un grand intérêt sur le plan de la radiobiologie.

Perspectives

En ce qui concerne les perspectives d'avenir, nous envisageons la réalisation d'expériences d'irradiation de nouvelles lignées cellulaires, ainsi que l'irradiation de tissus à l'échelle macroscopique (souris). Il est d'abord nécessaire de répéter les irradiations de cellules de mélanome avec le nouveau générateur et d'affiner notamment la partie de la courbe de survie correspondant à l'hypersensibilité (0 – 5 cGy). Nous avons prévu d'irradier des cellules de glioblastome, tumeur cérébrale très radiorésistante. Enfin, bien que nos expériences préliminaires effectuées sur des souris semblent favoriser l'hypothèse d'une plus grande efficacité des neutrons sur les cellules malignes, nous envisageons d'irradier des cellules saines (fibroblastes). Il sera intéressant de comparer les résultats avec ceux obtenus au moyen d'autres types de rayonnements (photons, ions lourds). Nous poursuivrons aussi les irradiations en vue de l'étude des cassures simple et double brin.

Sur le plan de la simulation, il serait intéressant d'affiner le code *DIANE*, en incluant d'autres réactions nucléaires, en introduisant la possibilité d'interactions multiples des neutrons dans le milieu, et en traitant de manière plus réaliste et plus précise la production et la propagation des électrons d'ionisation. La simulation du phénomène d'attachement dissociatif des électrons de très basse énergie, pouvant amener à des cassures double brin, est une idée à développer. Enfin l'exploitation du code MCNP4C sera poursuivie, ainsi que l'implantation de la nouvelle version MCNPX, actuellement en évolution. De même l'utilisation de GEANT4 est une perspective intéressante pour l'avenir.

Le calcul complet des rendements radiolytiques des diverses espèces radicalaires et moléculaires formées lors de la radiolyse de l'eau ou de solutions aqueuses devient désormais possible, grâce à l'utilisation de notre code de simulation en association avec le code développé par le groupe du Professeur Jay-Gérin, de l'Université de Sherbrooke. Une perspective très intéressante s'ouvre ainsi à la fois en Physique et Radiobiologie.

Références bibliographiques

- ALA.97 **J.P. Alard, C. Dionet** : *Mise en évidence d'un processus de réparation cellulaire induit par des neutrons de 14 MeV sur un cancer mélanique humain ; survie cellulaire, aberrations chromosomiques et implications*, Séminaire donné au Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont-Ferrand le 5 Décembre 1997
- ALA.99 **J.P. Alard et al** : *Effets de faibles doses de neutrons délivrées à très faible débit de dose sur des cellules d'un cancer humain : aspect physique*, Congrès général de la SFP, Clermont-Ferrand, (1999)
- ALA.02 **J.P. Alard, V. Bodez, A. Tchirkov, M.L Nénot, J. Arnold, S. Crespin, M. Rapp, P.Verrelle and C. Dionet**, *Simulation of Neutron Interactions at Single-Cell Level*, Radiat Res 158, 650-656, (2002)
- ANT.95 **B. Antonot - Poumaredé**, *Conception d'un dispositif pour l'étude d'isomères de périodes inférieures à la seconde créés au moyen de neutrons de 14 MeV ; Application à l'étude de quinze éléments*, Thèse, (1995)
- BAD.02 **J.N. Badel** : *DEA Rayonnements et Imagerie en Médecine, Utilisation du code MCNP4C pour la simulation de l'interaction de neutrons rapides avec le milieu cellulaire*, Mémoire de recherche, (2002)
- BER.93 **M.J. Berger** : *ESTAR, PSTAR, ASTAR – A PC Package for Calculating Stopping Powers and Ranges of Electrons, Protons and Helium Ions, Version 2*, IAEA-NDS-144, (1993)
- BEW.89 **D. K. Bewley** : *The Physics and Radiobiologie of fast neutron beams*, Medical Science Series, (1989)
- BLA.90 **D. Blanc** : *Les rayonnements ionisants – Détection – Spectrométrie - Dosimétrie*, Masson, Physique fondamentale et appliquée, (1990)
- BOH.02 **G. Böhrnsen, K. J. Weber and M. Scholz** : *Measurement of biological effects of high-energy carbon ions at low doses using semi-automated cell detection system*, Int. J. Radiat. Biol. 78(4), 259-266, (2002)
- BOO.92 **Thomas E. Booth**, *Monte Carlo Variance Reduction Approaches for Non-Boltzmann Tallies*, Los Alamos Laboratory, LA-12433, UC-910, (1992)
- BOO.95 **Thomas E. Booth** : *A Sample Problem for Variance Reduction in MCNP*, Los Alamos Laboratory, LA-10636, UC-32, (1995)

- BOU.00 **B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. J. Hunting, M. A. Huels, L. Sanche** : *Resonant Formation of DNA Strand Breaks by Low-Energy (3 to 20 eV) Electrons*, Science 287, 1658-1660, (2000)
- BOU.02 **B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. J. Hunting, M. A. Huels, L. Sanche** : *Les électrons de très faible énergie produisent des lésions de l'ADN*, Cahier de radiobiologie n°13, édité par J.P. Jay-Gerin et C. Ferradini, (Décembre 2002)
- BRA.48 **H.L. Bradt, B. Peters** : *Investigation of the Primary Cosmic Radiation With Nuclear Photographic Emulsions*, Phys. Rev. 74(12), 1828-1840, (1948)
- BRE.77 **Brenner D.J. and Smith F** : *Dose and LET distribution due to neutrons and photons emitted from stopped negative pions*, Phys Med Biol 22(3), 451-465 (1977)
- BUT.67 **J. J. Butts and R. Katz** : *Theory of RBE for heavy ion bombardement of dry enzymes and viruses*, Radiation research, 30(4), 855-871, (1967)
- CAS.72 **Caswell RS, Coyne JJ** : *Interaction of Neutrons and Secondary Charged Particles with Tissue : Secondary Particle Spectra*, Radia. Res. 52(3), 448-470 (1972)
- CEA.87 *Catalogue des matériels et équipements normalisés, Tome I, Ecrans de protection contre les rayonnements ionisants, Vol 1/2 Ecrans neutroniques de protection et de criticité*, CEA n°1863-1/2, (1987)
- CHA.02 **Chang** : "Table of nuclides", Nuclear Data Evaluation Lab. Korea Atomic Energy Research Institute, <http://www2.bnl.gov/ton/>, (2002)
- CHA.80 **A. Chatterjee and J.L. Magee** : *Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the BEVELAC 1977*, LBL-Report n°11220, (1980)
- CHU.99 **S.Y.F. Chu, L.P. Ekström and R.B. Firestone** : *The Lund/LBNL Nuclear Data Search, version 2.0*, LBNL, Berkeley USA, Department of Physics, Lund University Sweden, (1999)
- COB.93 **V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Patau, J.P. Jay-Gerin** : *Simulation Monte Carlo du transport d'électrons non relativistes dans l'eau liquide irradiée : rendement des espèces formées à 10^{-15} et 10^{-12} s*, J. Chim. Phys. 90, 671-679, (1993)
- COB.94 **V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Jay-Gerin, J.P. Patau** : *Calculs des rendements des produits de la radiolyse de l'eau en fonction du temps par une méthode Monte Carlo*, J. Chim. Phys. 91, 1018-1024, (1994)
- COB.94 **V. Cobut, J.P. Jay-Gerin, Y. Frongillo, J.P. Patau** : *On the dissociative electron attachment as a potential source of molecular hydrogen in irradiated liquid water*, Radiat. Phys. Chem. 47(2), 247-250, (1996)

- COB.98 **V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Patau, T. Goulet, M.J. Fraser and J.P. Jay-Gerin** : *Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-I. physical and physicochemical aspects*, Radiat. Phys. Chem. 51(3), 229-243 , (1998)
- COB.98 **V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Jay-Gerin, J.P. Patau** : *Calculs des rendements des produits de la radiolyse de l'eau en fonction du temps par une méthode Monte Carlo*, J. Chim. Phys. 91, 1018-1024 , (1994)
- COR.00 **C. Corbice** : *DEA Rayonnements et Imagerie en Médecine, Mesure de flux par activation d'une feuille d'or et simulation de l'interaction des neutrons thermiques et de 2,4 MeV dans un milieu cellulaire*, Mémoire de recherche,(2000)
- CUC.95 **F. A. Cucinotta, R. Katz, J. W. Wilson and R. R. Dubey** : *Heavy Ion Track-Structure Calculations for Radial Dose in Arbitrary Materials*, NASA Technical Paper 3497, (1995)
- CUC.97 **F.A. Cucinotta, J. W. Wilson, M.R. Shavers and R. Katz** : *Calculation of heavy ion inactivation and mutation rates in radial dose model of track structure*, NASA Technical Paper 3630, (1997)
- CUC.98 **F.A. Cucinotta, R. Katz and J. W. Wilson** : *Track structure model for radial distributions of electron spectra and event spectra from high-energy ions*, NASA Technical Paper 208707, (1998)
- DIO.84 **C. Dionet, P. Verrelle** : *Curability of Mouse L1210 Leukaemia by Combination of 5-Fluorouracil, cis-Diamminedichloroplatinum(II), and Low Doses of γ Rays*, Cancer research 44, 652-656, (1984)
- DIO.97 **C. Dionet et al** : *Radiobiological investigations on human melanoma cells after low doses of 14 MeV neutrons ; correlations between chromosome aberrations and cell survival*, First European Cytogenetics Conference, Athens-Greece, (1997)
- DIO.99 **C. Dionet et al** : *Effects of low dose neutrons applied at a very low dose rate on human melanoma cells*, Versailles, Conference on low dose effects, (1999)
- DIO.99 **C. Dionet et al** : *Effets de faibles doses de neutrons délivrées à très faible débit de dose sur des cellules d'un cancer humain : aspects biologiques*, Congrès Général de la SFP, Clermont-Ferrand, (1999)
- DIO.00 **C. Dionet et al** : *Effects of Low Dose Neutrons Applied at Reduced Dose Rate on Human Melanoma Cells*, Radiat Res 154, 406-411, (2000)
- DIO.02 **C. Dionet, M. Rapp and A. Tchirkov** : *Comparisons of Carboplatin and Cisplatin as Potentiators of 5-Fluorouracil and Radiotherapy in the Mouse L1210 Leukaemia Model*, Anticancer research 22, 721-726, (2002)

- ELK.91 **M. M. Elking** : *Physical, biophysical and cell-biological factors that can contribute to enhanced neoplastic transformation by fission-spectrum neutrons*, Radiat.Res. 128, 47-52, (1991)
- FAI.82 **George Fai et Jorgen Randrup** : *Explosion-evaporation model for fragment production in medium-energy nuclear collisions*, Nuclear Physics A381, 557-576, (1982)
- FAI.83 **George Fai et Jorgen Randrup** : *Statistical simulation of complete events in energetic nuclear collisions*, Nuclear Physics A404, 551-577, (1983)
- FER.83 **C. Ferradini et J. Pucheault** : *Biologie de l'action des rayonnements ionisants*, (Masson, Paris, 1983), p. 25.
- FER.98 **C. Ferradini et J.-P. Jay-Gerin** : *Does multiple ionization intervene for the production of HO₂[•] radicals in high-LET liquid water radiolysis?*, Radiat. Phys. Chem. 51, 263-267 (1998).
- FER.99 **C. Ferradini, J.P. Jay-Gerin** : *La radiolyse de l'eau et des solutions aqueuses : historique et actualité*, Can. J. Chem. 77, 1542-1575, (1999)
- FOW.81 **J.F. Fowler** : *Nuclear particles in cancer treatment*, Medical Physics Handbooks 8, Published by Adam Hilger Ltd, (1981)
- FRI.98 **W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke and T. Stork** : *Monte Carlo Simulation of the Production of Short DNA Fragments by Low-Linear Energy Transfer Radiation Using Higher-Order DNA Models*, Radiat.Res. 150, 170-182, (1998)
- FRI.99 **W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke, M. Merzagora, A. Ottolenghi** : *Simulation of DNA fragment distributions after irradiation with photons*, Radiat. Environ. Biophys. 38, 39-47, (1999)
- FRI.02 **W. Friedland, P. Bernhardt, P. Jacob, H.G. Paretzke, M. Dingfelder** : *Simulation of DNA damage after proton and low LET irradiation*, Radiat.Prot.Dosimetry., 99(1-4), 99-102, (2002)
- FRO.98 **Y. Frongillo, T. Goulet, M.J. Fraser, V. Cobut, J.P. Patau, and J.P. Jay-Gerin** : *Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-II nonhomogeneous chemistry*, Radiat. Phys. Chem. 51(3), 245-254, (1998)
- GAM.97 **D.J. Gambini et R. Granier** : *Manuel pratique de radioprotection*, Lavoisier TEC and DOC, Editions Médicales Internationales, (1997)
- HAL.00 **E. J. Hall** : *Radiobiology for the radiobiologist, fifth edition*, Lippincott Williams and Wilkins, (2000)

- HER.00 **M.-A. Hervé du Penhoat, T. Goulet, Y. Frongillo, M.-J. Fraser, Ph. Bernat et J.-P. Jay-Gerin** : *Radiolysis of liquid water at temperatures up to 300 °C: A Monte Carlo simulation study*, J. Phys. Chem. A 104, 11757-11770 (2000).
- HIL.82 **C.K. Hill, F. M. Buonaguro, C.P. Myers, A. Han and M.M. Elkind** : *Fission-spectrum neutrons at reduced dose rates enhance neoplastic transformation*, Nature 298, 67-69, (1982)
- IAE.87 *Handbook on Nuclear Activation Data, Technical reports series n° 273*, International Atomic Energy Agency, Vienna, (1987)
- ICR.92 **International Commission on Radiation Units and Measurements** : *Photon, Electron, Proton and neutron interaction Data for Body Tissues*, Rapport ICRU n°46, (1992)
- ISK.83 **H. Iskef, J.W. Cunningham and D.E. Watt** : *Projected ranges and effective stopping powers of electrons with energy between 20 eV and 10 keV*, Phys. Med. Bio. 58 (5), 535-545, (1983)
- JAY.94 **J.P. Jay-Gerin, C. Ferradini, J.P. Pignol** : *Radiobiologie : aspects biologiques et bases physicochimiques Sherbrooke (Québec, Canada), 11-16 juillet 1993*, Bull. Cancer/Radiother. 81, 67-73, (1994)
- JAY.03 **J.P. Jay-Gerin, J. Meesungnoen, P. Banville and S. Mankhetkorn** : *Comment on "The radiation-induced lesions with trigger the bystander effect" by J.F. Ward*, Mutat.Res. 499, 151-154, (2003) Sous presse accepté le 20 Novembre 2002
- JOI.01 **M.C. Joiner et al** : *Low-Dose Hypersensitivity : Current Status and Possible Mechanisms*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 49(2), 379-389, (2001)
- LAM.94 **P. Lambin, E.P. Malaise, M.C. Joiner** : *The effect of very low radiation doses on the human bladder carcinoma cell line RT112*, Radiotherapy and Oncology, 32 : 63-72,(1994)
- LAM.98 **P. Lambin** : *Hypersensibilité aux faibles doses de radiation et radiorésistance induite*, Revue de l'ACOMEN, vol. 4, n°4, (1998)
- LAR.94 **E. Lartigau, M. Guichard et C. Ferradini** : *Oxygène et radiations ionisantes*, J. Chim. Phys. 91, 1140-1148 (1994).
- LAV.87 **J.A. LaVerne et R.H. Schuler** : *Track effects in radiation chemistry: production of HO₂[•] in the radiolysis of water by high-LET ⁵⁸Ni ions*, J. Phys. Chem. 91, 6560-6563 (1987).
- LAV.93 **J.A. LaVerne, H. Yoshida** : *Production of the hydrated electron in the radiolysis of water with helium ions*, J. Phys. Chem. 97, 10720-10724, (1993)
- LOS.93 *MCNP- A General Monte Carlo N- Particle Transport Code*, Manuel d'utilisation du code MCNP4A. Los Alamos National Laboratory, (1993)

- LOS.00 **MCNPTM – A General Monte Carlo N – Particle Transport Code version 4C** Los Alamos National Laboratory Editeur: Judith F. Briesmeister, (2000)
- LOS.02 **MCNP X version 2.4.j,MCNP X team, Los Alamos National Laboratory, LA-UR-02-2127, (25 March 2002)**
- MAR.63 **J. B. Marion, J. L. Fowler :** *Fast neutron physics*, Interscience publishers (John Wiley and Sons) New-York, (1963)
- MAR.96 **B. Marples, H. Adomat, C.J. Koch and K.A. Skov :** *Response of V79 cells to low doses of X-rays and negative π -mesons : clonogenic survival and DNA strand breaks*, Int. J. Radiat. Biol. 70, 429-436, (1996)
- MEE.01 **J. Meesungnoen, J.P. Jay-Gerin, A. Filali-Mouhim and S. Mankhetkorn :** *Monte Carlo calculation of the primary H⁺ atom yield in liquid water radiolysis : effects of radiation type and temperature*, Chemical Physics Letters 335, 458-464, (2001)
- MEE.02 **J. Meesungnoen, J.P. Jay-Gerin, A. Filali-Mouhim and S. Mankhetkorn,** *Low-Energy Electron Penetration Range in Liquid Water*, Radiat.Res 158, 657-660, (2002)
- MEE.02 **J. Meesungnoen, J.P. Jay-Gerin, A. Filali-Mouhim and S. Mankhetkorn,** *Monte Carlo calculation of the primary yields of H₂O₂ in the $^1\text{H}^+$, $^2\text{H}^+$, $^4\text{He}^{2+}$, $^7\text{Li}^{3+}$, $^{12}\text{C}^{6+}$ radiolysis of liquid water at 25 and 300 °C*, Can.J. Chem. 80, 68-75, (2002)
- MIT.02 **C. R. Mitchell, M. Folkard and M.C. Joiner :** *Effects of Exposure to Low-Dose-Rate ^{60}Co Gamma Rays on Human Tumor Cells In Vitro*, Radiat. Res. 158, 311-318, (2002)
- MOR.63 **M. J. Moravcsik :** *The 2 – nucleon interaction*, Clarendon Press Oxford, (1963)
- NEN.98 **M. L. Nénot :** *DEA Rayonnements et Imagerie en Médecine, Etude de l'irradiation neutronique de cultures cellulaires ; contamination (X, γ e) du rayonnement et simulation des interactions à l'échelle de la cellule*, Mémoire de recherche,(1998)
- NEN.01 **M.L. Nénot, J.P. Alard, J. Arnold, C. Dionet, A. Tchirkov, P. Verrelle :** *Un code de simulation pour la description de l'interaction de neutrons de 14 MeV sur des cellules de mélanome humain*, 18^{ème} Journées des LARD, Barcelone, (2001)
- NEN.02 **M.L. Nénot et al :** *Validation d'un code de simulation Monte Carlo décrivant l'interaction de neutrons de 14 MeV sur des cellules ou des tissus vivants*, m19^{ème} Journées des LARD, Strasbourg, (2002)
- NEN.02 **M.L Nénot et al :** *Simulation Code for the Interaction of 14 MeV Neutrons on Cells*, Radiat.Prot.Dosimetry., 99(1-4), 47-48, (2002)

- NIK.91 **H. Nikjoo, D. T. Goodhead, D. E. Charlton, and H. G. Paretzke** : *Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons*, Int. J. Radiat. Biol., 60(5), 739-756, (1991)
- NIK.94 **H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol and D. T. Goodhead** : *Modelling of radiation-induced DNA damage : the early physical and chemical event*, Int. J. Radiat. Biol. 66(5), 453-457, (1994)
- NIK.97 **H. Nikjoo, P. O'Neill, D. T. Goodhead and M. Terrissol** : *Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events*, Int. J. Radiat. Biol. 71(5), 467-483, (1997)
- NIK.99 **H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol, D. T. Goodhead** : *Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method*, Radiat. Environ. Biophys. 38, 31-38, (1999)
- NIK.02 **H. Nikjoo, C.E. Bolton, R. Watanabe, M. Terrissol, P. O'Neill, D. T. Goodhead** : *Modelling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV*, Radiat.Prot.Dosimetry., 99(1-4), 77-80, (2002)
- OTT.97 **A. Ottolenghi, M. Merzagora., H.G. Paretzke** : *DNA complex lesions induced by protons and α -particles : track structure characteristics determining linear energy transfer and particle type dependence*, Radiat. Environ. Biophys. 36, 97-103, (1997)
- PAR.94 **L. Parenteau, L. Sanche** : *L'attachement dissociatif d'électrons de faible énergie (0-20 eV) sur le méthanol et diverses molécules organiques*, J. Chim. Phys. 91, 1237-1242, (1994)
- RUD.66 **M.E. Rudd, C.A. Sautter and C.L. Bailey** : *Energy and Angular Distributions of Electrons Ejected From Hydrogen and Helium by 100-300 keV Protons*, Phys. Rev. 151(1), 20-27, (1966)
- RUD.89 **M.E. Rudd** : *User-Friendly Model for the Energy Distribution of Electrons From Proton or Electron Collisions*, Nucl. Tracks Radiat. Meas. 16(2/3), 213-218, (1989)
- SER.95 **A. Serbat** : *Evaluation des diodes Tchèqueques*, Rapport n°11/95/CEB/DPN/DE, Direction de la recherche et de la technologie, Etablissement Technique Central de l'armement, (1995)
- SAB.95 **J. Sabol, P.-S. Weng** : *Introduction to radiation protection dosimetry*, World Scientific Publishing, (1995)
- TER.94 **M. Terrissol** : *Modelling of radiation damage by ^{125}I on a nucleosome*, Int. J. Radiat. Biol. 66(5), 447-451, (1994)

- TOM.96 **O. Tomas** : *DEA de Physique, Efficacité et limites de détection en activité gamma pour un détecteur germanium utilisé en géométrie puits*, Mémoire de recherche,(1996)
- TUB.86 **M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie** : *Radiobiologie*, Hermann, Paris, (1986)
- TUB.90 **M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie et D.K. Bewley** : *Introduction to Radiobiology* (Taylor & Francis, London, 1990), p. 86.
- VER.98 **P. Verrelle** : *L'apoptose radio-induite*, Revue de l'ACOMEN, 4(4), 315-324, (1998)
- VIL.83 **T. Vilaithong, R. Madey, T. R. Witten, B. D. Anderson, A. R. Baldwin and F. M. Waterman** : *Neutron doses in negative pion radiotherapy*, Phys. Med. Biol., 28(7) : 799-816, (1983)
- WAT.99 **Laurie S. Waters** : MCNP XTM USER'S MANUAL Version 2.1.5, (November 1999)
- WEB.64 **K.H. Weber** : *A Simple Range-Energy Relation for Electrons in the 3 eV to 3 keV Region*, Nucl. Inst. Methods, 25(2), 261-264, (1964)
- WOR.96 **B. V. Worgul et al** : *Quantitative assessment of the cataractogenic potential of very low doses of neutrons*, Radiat. Res. 145, 343-349, (1996)
- ZIE.98 **J.F. Ziegler, j.p. Biersack and U. Littmark** : *The Stopping and Range of Ions in Matter*, Pergamon Press, New York, (1998)

Liste des figures

Figure 1 : Définition de l'EBR pour une survie de 50%	14
Figure 2 : Définition de l'EBR pour une chute de la survie de S à S/e	14
Figure 3 : Courbe de survie exponentielle	16
Figure 4 : Courbe de survie donnée par le modèle quadratique.....	17
Figure 5 : Courbe de survie donnée par le modèle quadratique-linéaire	18
Figure 6 : Influence du TEL sur les courbes de survie cellulaire	19
Figure 7 : Effet du fractionnement des doses sur une courbe de survie exponentielle	20
Figure 8 : Modèle basé sur la réparation.....	22
Figure 9 : Modèle à deux populations.....	22
Figure 10 : Courbe de survie de la lignée HT29 aux neutrons (symboles pleins) et aux rayons X (symboles vides). Chaque point représente la moyenne de 4 expériences.	23
Figure 11 : Augmentation de l'EBR des neutrons aux faibles doses pour deux courbes de survie « classique » aux neutrons et aux photons.....	24
Figure 12 : Augmentation de l'EBR des neutrons dans l'hypothèse d'une hypersensibilité des neutrons à faibles doses	25
Figure 13 : Coupe transversale du générateur de neutrons.....	27
Figure 14 : Dispositif expérimental ; flacons de culture cellulaire sur leur support placé sur le générateur de neutrons	30
Figure 15 : Dispositif expérimental de l'ETCA.....	31
Figure 16 : Courbes de survie obtenues après irradiation par rayons X et neutrons à faible débit de dose.....	32
Figure 17 : Courbes de survie obtenues après irradiation des neutrons à faible débit de dose et débit de dose modéré.....	32
Figure 18 : Variation de l'EBR dans la région du plateau de la courbe de survie obtenue après irradiation par des neutrons à faibles doses et faible débit de dose.....	33
Figure 19 : Courbes montrant le taux de cellules aberrantes, les aberrations chromosomiques et les aberrations chromatidiques en fonction de la dose.....	34
Figure 20 : Courbes de survie cellulaire obtenues après irradiation par de photons et des ions carbone.....	35
Figure 21 : Dose en fonction du temps d'irradiation pour des diodes au silicium.....	40
Figure 22 : Fading des diodes SI2 irradiées à faibles doses.....	40
Figure 23 : Schéma du détecteur Germanium type puits	41
Figure 24 : Photo du spectromètre Ge(HP) dans son blindage de plomb bas bruit de fond ..	42
Figure 25 : Spectre gamma obtenu après irradiation d'une feuille d'or	44
Figure 26 : Coupe transverse du dispositif expérimental.....	45
Figure 27 : Evolution de l'activité en fonction du temps d'irradiation.....	47
Figure 28 : Schéma de désintégration de ¹⁹⁶ Au.....	48
Figure 29 : Section efficace de capture radiative sur ¹⁹⁷ Au.....	50
Figure 30 : Spectre d'activation d'une feuille d'or au LPC.....	51
Figure 31 : Spectre gamma obtenu après activation d'une feuille de cuivre.....	54
Figure 32 : Schéma explicatif correspondant aux calculs ci-dessus.....	55
Figure 33 : Spectre gamma réalisé lors des mesures de dosimétrie 1995	59

Figure 34 : Agrandissement du spectre gamma dans la région des hautes énergies.....	60
Figure 35 : Histoire aléatoire d'un neutron à travers un matériau	62
Figure 36 : Géométrie modélisée avec MCNP4C(non à l'échelle) [BAD.02]	67
Figure 37 : Schéma de la source ponctuelle et des flacons juxtaposés modélisés dans MCNP	69
Figure 38 : Spectre en énergie des neutrons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	71
Figure 39 : Spectre en énergie des neutrons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	71
Figure 40 : Spectre en énergie des photons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	72
Figure 41 : Spectre en énergie des photons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	72
Figure 42 : Spectre en énergie des électrons sans casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	73
Figure 43 : Spectre en énergie des électrons avec casemate au niveau de la première face du couple de flacons.....	73
Figure 44 : Spectre en énergie des neutrons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate.....	74
Figure 45 : Spectre en énergie des neutrons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate.....	74
Figure 46 : Spectre en énergie des photons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate.....	75
Figure 47 : Spectre en énergie des photons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate.....	75
Figure 48 : Spectre en énergie des électrons au niveau de l'interface entre les flacons sans casemate.....	75
Figure 49 : Spectre en énergie des électrons au niveau l'interface entre les flacons avec casemate.....	75
Figure 50 : Diffusion élastique d'un neutron sur un noyau de $Z>1$	79
Figure 51 : Section efficace différentielle modélisée par polynômes de Legendre	80
Figure 52 : Section efficace différentielle modélisée par Vilathong	80
Figure 53 : Diffusion élastique d'un neutron sur l'hydrogène.....	81
Figure 54 : Sections efficaces différentielles pour différentes énergies incidentes des neutrons	81
Figure 55 : Coupe du flacon (non à l'échelle) montrant les dimensions des divers milieux modélisés dans le code TRACE et diverses positions pouvant être occupées par la cellule	86
Figure 56 : Géométrie(non à l'échelle) modélisée dans le code TRACE.....	88
Figure 57 : Libre parcours moyen de photons et de neutrons en fonction de leur énergie dans l'eau tiré de la référence [SAB.95]	89
Figure 58 : Schéma représentant les distances L_1 (bleue) et L_2 (rouge) dans les trois cas de figure possibles	92
Figure 59 : Schéma représentant un proton traversant la cellule.....	94
Figure 60 : Charge effective Z^* en fonction de βp pour des ions de A allant de 2 à 18	95
Figure 61 : Distribution en énergie d'électrons émis à partir d'une trace de proton de 10 MeV.....	96
Figure 62 : Distribution en énergie d'électrons émis à partir d'une trace de proton de 50 keV	97

Figure 63 : Schéma représentant le cas où l'électron est émis à l'extérieur de l'objet sub-cellulaire	99
Figure 64 : Distribution du paramètre d'impact R	101
Figure 65 : Distribution de l'angle φ	102
Figure 66 : Distribution en énergie des protons de recul	103
Figure 67 : Distribution de l'angle polaire des protons de recul	103
Figure 68 : Distribution en énergie pour les noyaux de recul ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	104
Figure 69 : Distribution en énergie des neutrons émis à la suite de collisions élastiques sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	104
Figure 70 : Distribution de l'angle polaire du neutron après diffusion élastique sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	105
Figure 71 : Distribution de l'angle polaire des noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	105
Figure 72 : Énergie de la particule alpha dans le système du laboratoire	106
Figure 73 : Énergie de la particule alpha dans le système du centre de masse	106
Figure 74 : Énergie du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire	107
Figure 75 : Énergie du noyau de ^{13}C dans le système du centre de masse	107
Figure 76 : Énergie du neutron dans le système du laboratoire	108
Figure 77 : Énergie du neutron dans le système du centre de masse	108
Figure 78 : Énergie du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire	108
Figure 79 : Énergie du noyau de ^{12}C dans le système du centre de masse	108
Figure 80 : Angle polaire de l'alpha dans le système du laboratoire	109
Figure 81 : Angle polaire du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire	109
Figure 82 : Angle polaire du neutron dans le système du laboratoire	110
Figure 83 : Angle polaire du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire	110
Figure 84 : Spectre d'énergie du proton de recul après diffusion élastique sur H	111
Figure 85 : Spectre d'énergie du proton de recul après diffusion élastique sur H en coordonnées semi-logarithmiques	111
Figure 86 : Section efficace de diffusion élastique sur H	111
Figure 87 : Distribution de l'angle polaire du proton de recul	112
Figure 88 : Distribution en énergie des noyaux de recul ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P après diffusion élastique	112
Figure 89 : Énergie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{12}C	113
Figure 90 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{12}C	113
Figure 91 : Énergie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{16}O	113
Figure 92 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{16}O	113
Figure 93 : Énergie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{14}N	114
Figure 94 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{14}N	114
Figure 95 : Énergie du neutron diffusé après diffusion élastique sur ^{31}P	114
Figure 96 : Section efficace d'interaction élastique sur ^{31}P	114
Figure 97 : Distribution de l'angle polaire du neutron après diffusion élastique sur les noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	115
Figure 98 : Distribution de l'angle polaire des noyaux ^{12}C , ^{16}O , ^{14}N , ^{31}P	115
Figure 99 : Énergie de la particule alpha dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$	117
Figure 100 : Énergie du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$	117
Figure 101 : Énergie du neutron diffusé dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$	117
Figure 102 : Énergie du noyau de ^{12}C dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$	117
Figure 103 : Angle polaire de la particule alpha dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$	118
Figure 104 : Angle polaire du noyau de ^{13}C dans le système du laboratoire $^{16}\text{O}(n, \alpha)^{13}\text{C}$	118
Figure 105 : Angle polaire du neutron diffusé dans le système du laboratoire $^{12}\text{C}(n, n')^{12}\text{C}$	118

Figure 106 : Angle polaire du noyau de ^{12}C dans le système du Laboratoire $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$...	118
Figure 107 : Spectre d'énergie des protons émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	119
Figure 108 : Spectre d'énergie des protons émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire	119
Figure 109 : Spectre angulaire des protons émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	120
Figure 110 : Spectre angulaire des protons émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire	120
Figure 111 : Schéma représentant la cellule adhérente à la face d'entrée en PMMA	120
Figure 112 : Spectre d'énergie des alphas émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	121
Figure 113 : Spectre d'énergie des alphas émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire	121
Figure 114 : Spectre angulaire des alphas émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	121
Figure 115 : Spectre angulaire des alphas émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire	121
Figure 116 : Spectre d'énergie du noyau de ^{13}C émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire.....	122
Figure 117 : Spectre d'énergie du noyau de ^{13}C émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire.....	122
Figure 118 : Spectre angulaire des noyaux ^{13}C émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire.....	122
Figure 119 : Spectre angulaire des noyaux ^{13}C émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire.....	122
Figure 120 : Spectre d'énergie du proton de recul émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	123
Figure 121 : Spectre d'énergie du proton de recul émis à partir du milieu de culture dans le système du laboratoire	123
Figure 122 : Spectre angulaire du proton de recul émis à partir de la première face de PMMA dans le système du laboratoire	124
Figure 123 : Spectre angulaire du proton de recul émis à partir de la deuxième face de PMMA dans le système du laboratoire	124
Figure 124 : Schéma représentant les deux situations géométriques.....	124
Figure 125 : Spectre d'énergie des noyaux ^{16}O à l'entrée de la cellule (a).....	125
Figure 126 : Spectre d'énergie des noyaux ^{16}O à l'entrée de la cellule (b).....	125
Figure 127 : Spectre d'énergie des alphas à l'entrée de la cellule (a)	126
Figure 128 : Spectre d'énergie des alphas à l'entrée de la cellule (b)	126
Figure 129 : Spectre d'énergie des protons à l'entrée de la cellule (a).....	126
Figure 130 : Spectre d'énergie des protons à l'entrée de la cellule (b).....	126
Figure 131 : Courbe de saturation de l'énergie déposée dans le milieu cellulaire par les protons	127
Figure 132 : Dépôts d'énergie dans le volume cellulaire (événements singuliers)	128
Figure 133 : Dépôts d'énergie dans le volume cellulaire (événements doubles).....	128
Figure 134 : Spectre d'énergie à l'entrée de la cellule pour des noyaux ^{16}O	129
Figure 135 : Dépôts d'énergie dans la cellule pour des noyaux ^{16}O	129
Figure 136 : Dépôts d'énergie dans la cellule des noyaux H, ^4He et autres ions	129
Figure 137 : Dépôts d'énergie dans la cellule des divers noyaux de $Z > 2$	130

Figure 138 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^{13}C dans la cellule pour 3.10^{10} neutrons incidents	130
Figure 139 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^{16}O dans la cellule pour 3.10^{10} neutrons incidents	131
Figure 140 : Représentation bidimensionnelle de noyaux de ^4He dans la cellule pour 1.10^{10} neutrons incidents	131
Figure 141 : Représentation bidimensionnelle de protons dans la cellule pour 1.10^7 neutrons incidents	132
Figure 142 : Représentation bidimensionnelle de protons dans la cellule pour 6.10^7 neutrons incidents	132
Figure 143 : Particules sources distribuées uniformément dans un angle solide θ	135
Figure 144 : Représentation, non à l'échelle, des éléments géométriques utilisés par les observables f2 et f6.....	136
Figure 145 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de protons ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule	139
Figure 146 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de protons dans la cellule en coordonnées logarithmiques.....	140
Figure 147 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{12}C ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule	140
Figure 148 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{12}C dans la cellule en coordonnées logarithmiques	141
Figure 149 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces d'alphas ; en trait plein dans la cellule, en trait tireté dans le noyau de la cellule	141
Figure 150 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{13}C ; en trait plein dans la cellule en trait tireté dans le noyau de la cellule	142
Figure 151 : Spectre en énergie des électrons d'ionisation émis au voisinage de traces de noyaux de ^{16}O ; en trait plein dans la cellule en trait tireté dans le noyau de la cellule	142
Figure 152 : Parcours des électrons produits à partir des traces de protons.....	144
Figure 153 : Parcours des électrons produits à partir des traces d'alphas.....	144
Figure 154 : Parcours des électrons produits à partir des traces de noyaux ^{16}O	145
Figure 155 : Parcours des électrons produits à partir des traces de noyaux ^{12}C	145
Figure 156 : Parcours des électrons en fonction de leur énergie	146
Figure 157 : Parcours des électrons en fonction de leur énergie	146
Figure 158 : Distributions radiales de doses pour diverses particules.....	148
Figure 159 : Distributions radiales de doses pour deux énergies de protons différentes.....	149
Figure 160 : Variation du rendement « primaire » de l'atome H^\bullet (G_{H^\bullet}) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour différents ions [MEE.01].	153
Figure 161 : Variation du rendement « primaire » d'eau oxygénée ($G_{\text{H}_2\text{O}_2}$) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour différents ions [MEE.02].	154
Figure 162 : Variation du rendement « primaire » de l'électron hydraté ($G_{\text{e}_{\text{aq}}^-}$) (à 10^{-6} s) de la radiolyse de l'eau liquide à 25 °C en fonction du TEL pour des hélions	

$^4\text{He}^{2+}$; la courbe en trait plein est le résultat de la simulation [JAY.03], les points proviennent de résultats expérimentaux [LAV.93].	154
Figure 163 : Comparaison des courbes de survie simulée et expérimentale à faible débit de dose	157
Figure 164 : Courbe de Bragg pour un proton d'énergie 1,5 MeV	158
Figure 165 : Courbe de Bragg pour un proton d'énergie 5,2 MeV	158
Figure 166 : Comparaison des courbes de survie simulée et expérimentale à débit de dose modéré	159
Figure 167 : Courbes de survie aux rayons X de 6 lignées tumorales humaines de radiosensibilité différentes	180
Figure 168 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{12}C	186
Figure 169 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{16}O	186
Figure 170 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{14}N	186
Figure 171 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{14}N	186
Figure 172 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{31}P	187
Figure 173 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{31}P	187
Figure 174 : Dommages induits par les électrons de basse énergie sur l'ADN. Les rendements des cassures double (A) et simple (B) sont exprimés en fonction de l'énergie des électrons incidents. On observe une très nette dépendance des lésions de l'ADN en fonction de l'énergie initiale des électrons.	188
Figure 175 : L'attachement d'un électron sur la molécule de sucre de l'ADN entraîne la formation d'un anion transitoire (A). La dissociation de cet anion transitoire induit une cassure simple brin (B) suivie d'une réaction subséquente du fragment formé sur un autre site de l'ADN se trouvant sur le brin opposé (C), ce qui provoque une cassure double brin (CDB)[BOU.02]	189

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau rassemblant les principales réactions nucléaires possibles sur ^{197}Au ainsi que toutes les caractéristiques des émetteurs γ produits lors de ces réactions ...	43
Tableau 2 : La réaction $(n,2n)$ sur ^{197}Au et les caractéristiques des émetteurs γ produits lors de cette réaction	49
Tableau 3 : La réaction $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$ et les caractéristiques de l'isotope ^{198}Au émetteur γ 50	
Tableau 4 : Résultat du débit de fluence de neutrons rapides calculé à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau	51
Tableau 5 : Résultat du débit de fluence de neutrons d'énergie dégradée calculé à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau	52
Tableau 6 : Récapitulatif des résultats du débit de fluence calculés à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau	52
Tableau 7 : La réaction $(n,2n)$ sur le cuivre et les caractéristiques des produits de la réaction émetteurs β^+	53
Tableau 8 : Récapitulatif des débits de fluence mesurés à partir de feuilles d'or et de cuivre à 13 cm de la source comparés au débit de fluence théorique	56
Tableau 9 : Résultats du débit de fluence de neutrons rapides calculés à partir de l'isotope ^{197}Au à 13 cm de la source en présence de flacons remplis d'eau pour le nouveau générateur de neutrons	57
Tableau 10 : Résultats du débit de fluence de neutrons rapides calculés à 10,5 cm de la source dans l'air à partir d'or et de cuivre	57
Tableau 11 : Les différents types de « tallies » et leurs unités	66
Tableau 12 : Composition du PMMA	68
Tableau 13 : Composition du milieu de culture cellulaire	68
Tableau 14 : Récapitulatif des résultats de spectrométrie obtenus avec MCNP4C	76
Tableau 15 : Sections efficaces d'interaction pour des neutrons de 14 MeV sur divers noyaux	82
Tableau 16 : Comparaison des valeurs moyennes de l'angle θ (degré) des neutrons après diffusions élastiques sur différents noyaux de recul avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée	116
Tableau 17 : Comparaison des valeurs moyennes de l'angle θ (degré) des différents noyaux de recul lors des diffusions élastiques avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée	116
Tableau 18 : Comparaison des valeurs moyennes des distributions en énergies des produits des réactions $^{16}\text{O}(n,\alpha)^{13}\text{C}$ et $^{12}\text{C}(n,n')^{12}\text{C}$ avec des neutrons incidents de 14 MeV et d'énergie dégradée	118
Tableau 19 : Comparaison des énergies moyennes des noyaux ^{16}O , des alphas et des protons dans la cellule dans le cas où celle-ci est placée sur la première ou la deuxième face du flacon	126
Tableau 20 : Tableau récapitulatif des différents débits de dose obtenus par les simulations (MCNP4C et TRACE) et par l'expérience	138
Tableau 21 : Valeurs moyennes des énergies d'émission des électrons	143
Tableau 22 : Valeurs moyennes des énergies et des parcours des électrons émis par différentes particules	149

<i>Tableau 23: Rendements radiolytiques « primaires » (à 10^{-6} s) pour des protons de 6,207 MeV dans l'eau pure liquide à 25 °C.....</i>	<i>155</i>
<i>Tableau 24 : Rendements radiolytiques « primaires » (à 10^{-6} s) pour des hélions de 2,161 MeV dans l'eau pure liquide à 25 °C.....</i>	<i>155</i>
<i>Tableau 25: Variation de la survie à 5 cGy en fonction du seuil du dépôt d'énergie</i>	<i>157</i>

Annexes

Annexe 1

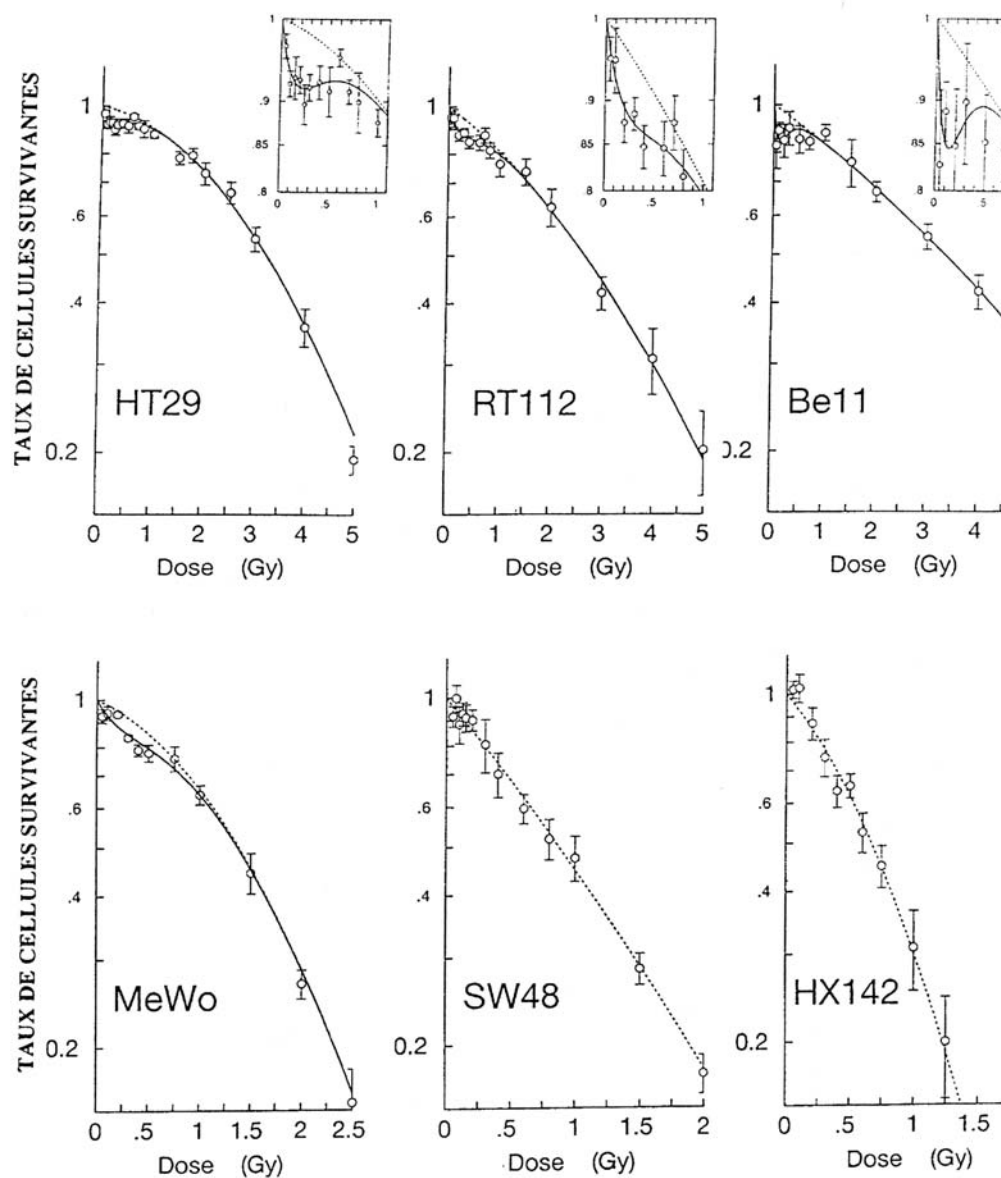


Figure 167 : Courbes de survie aux rayons X de 6 lignées tumorales humaines de radiosensibilité différentes

Annexe 2

Caractéristiques du générateur de neutrons

Dimensions :

Diamètre	88,5 mm
Longueur (sans prise HT)	741 mm
Poids (sans câbles)	11 kg
Position de la cible	Centrale dans le tube
Consommation	500 VA

Valeurs typiques de fonctionnement (données constructeur) :

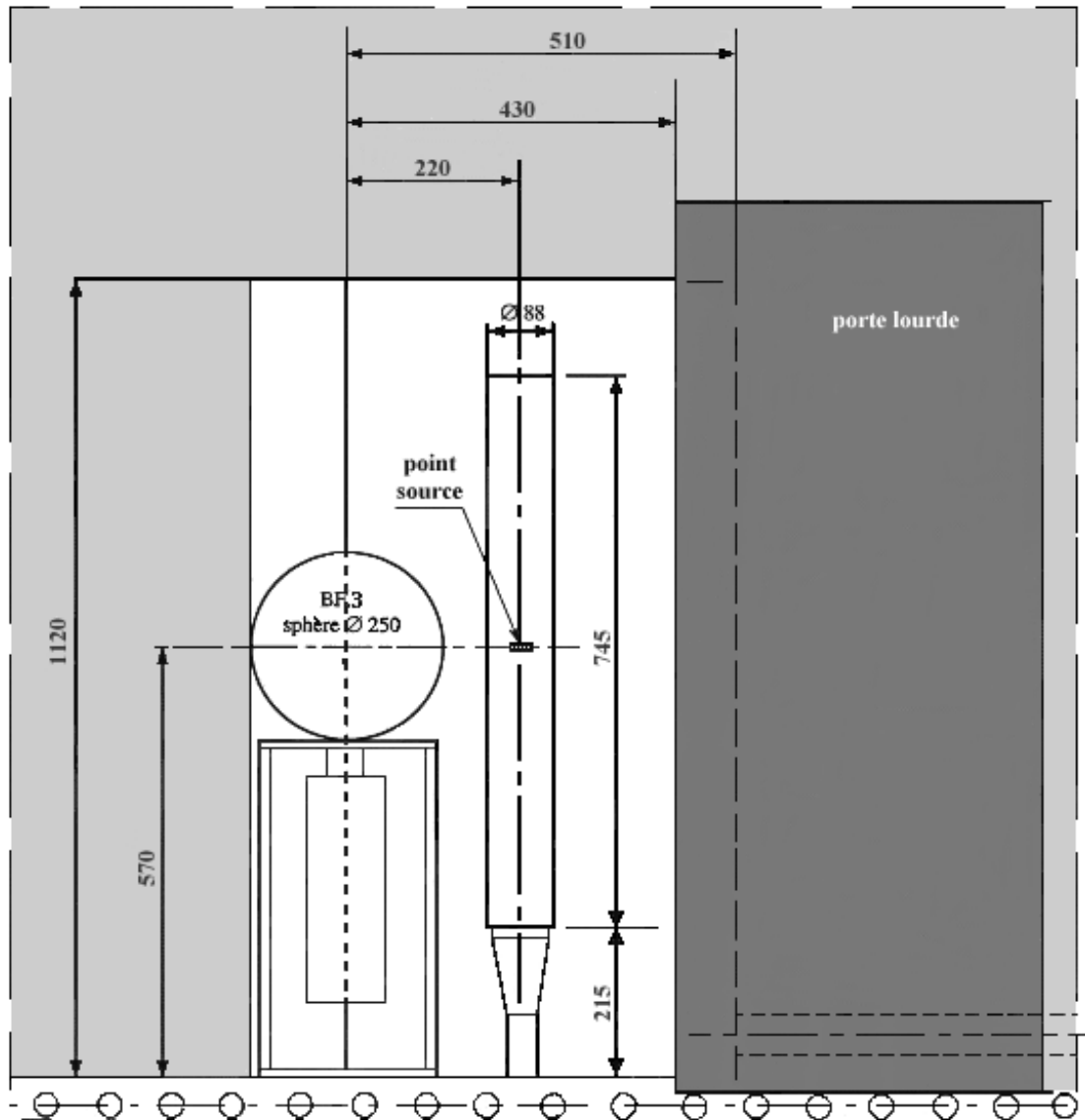
Le flux de neutrons est proportionnel au courant cible soit 10^6 neutrons/s/ μ A.

	Mode continu	Mode pulsé
Energie des neutrons	14,1 MeV	Idem
Flux de neutrons	$2 \cdot 10^8$ n/s	$2 \cdot 10^{11}$ n/s
Tension cible	-125 kV	-125 kV
Courant cible	100 μ A	Valeur moyenne 100 μ A
Gamme de fréquences	-	20 Hz à 10 kHz
Largeur des impulsions	-	10 μ s à 1ms
Tension source d'ions	2,2 kV	1,6 kV
Courant source d'ions	10^{-4} A	1 A crête
Courant réservoir	3 A	4,2 A
Pression du gaz	$3 \cdot 10^{-5}$ mmHg	10^{-2} mmHg

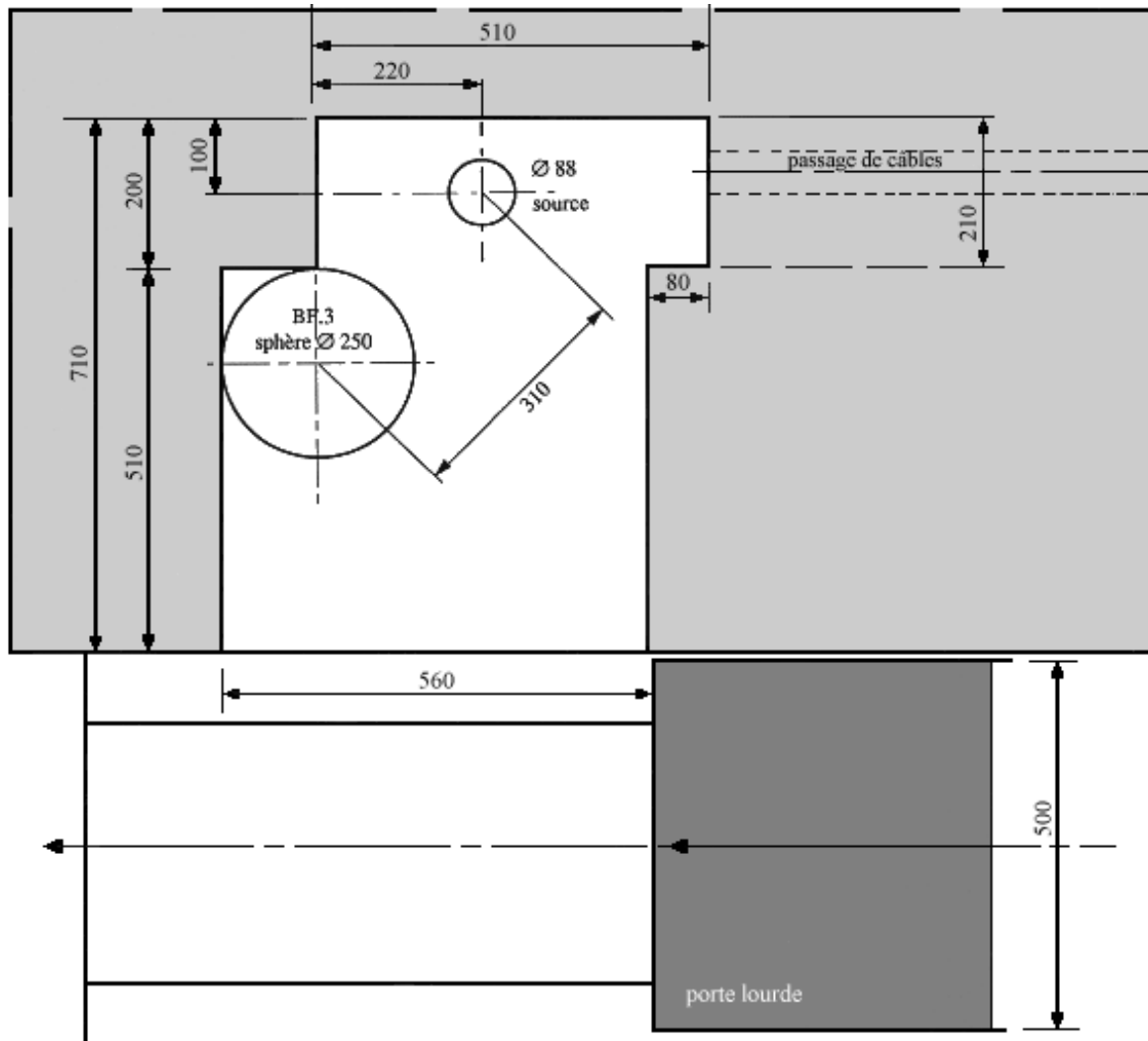
Valeurs limites :

Tension cible	-140 kV
Courant moyen cible	150 μ A
Courant cible crête	0,1 A
Courant cible parasite avec THT	Max 30 μ A
Dissipation cible sous THT	Max 15 W
Tension source d'ions	Max 3 kV
Courant réservoir	Max 4,4 A
Pression du gaz	10^{-2} mmHg
Température	Min -25°C
Espérance de vie	> 1000 heures

Vue de face du générateur à neutrons



Vue de dessus du générateur à neutrons



Annexe 3

Quelques indications concernant le modèle optique

Une paramétrisation assez simple des distributions angulaires peut être obtenue à partir du modèle optique. Ce modèle utilise un potentiel de la forme :

$$\begin{aligned} V(r) &= -V-iW \quad \text{pour } r < R_n \\ V(r) &= 0 \quad \text{pour } r > R_n \end{aligned}$$

Le rayon R_n est donné par :

$$R_n \cong 1,26 A^{1/3} + 0,7 \text{ fm}$$

Pour donner un exemple simple, supposons des neutrons dans l'état de moment angulaire $l = 0$ dans un tel puits de potentiel. La partie radiale de la fonction d'onde est donnée par :

$$\begin{aligned} \psi(r) &= A(r) \exp(ikr) \\ \text{où : } k^2 &= 2M(E-V-iW) / \hbar^2 \end{aligned}$$

L'expression complexe de k peut être séparée en une partie imaginaire et une partie réelle :

$$k = k_1 + ik_2$$

et la fonction d'onde ψ devient :

$$\begin{aligned} \psi(r) &= A(r) \exp[i(k_1 + ik_2) r] \\ &= A(r) \exp(-k_2 r) \exp(ik_1 r) \end{aligned}$$

On constate que l'amplitude $A(r) \exp(-k_2 r)$ décroît exponentiellement en fonction de la coordonnée radiale r avec un coefficient d'absorption k_2 .

La section efficace totale de diffusion est donnée par :

$$\sigma = \sum_{l=0}^{\infty} \sigma_l$$

où chaque section efficace partielle σ_l prend la forme :

$$\text{Pour la diffusion : } \sigma_{dl} = \pi \tilde{\lambda}^2 (2l+1) [1 - |\eta_l|^2]$$

$$\text{Pour l'absorption : } \sigma_{al} = \pi \tilde{\lambda}^2 (2l+1) [1 - |\eta_l|^2]$$

et au total :

$$\sigma_l = \pi \tilde{\lambda}^2 (2l+1) [1 - |\eta_l|^2 + 1 - |\eta_l|^2]$$

Sans détailler les étapes intermédiaires, on montre que la section efficace différentielle élastique est donnée par l'expression :

$$\sigma(\theta) = \left(\frac{d\sigma}{d\Omega} \right)_{el} = \frac{\lambda^2}{4} \left| \sum_{l=0}^{\infty} (2l+1)(1-\eta_l)P_l(\cos\theta) \right|^2$$

Dans ces diverses expressions, les P_l sont des polynômes de Legendre et η_l est un coefficient de réflexion lié à un déphasage Φ_l :

$$\eta_l = \exp(2i\Phi_l)$$

Finalement, $\sigma(\theta)$ peut être réduite à la forme :

$$\sigma(\theta) = \left| \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} B_l P_l(\cos\theta) \right|^2$$

Les valeurs de B_l sont données dans la référence [MAR.63] pages 1102 à 1109.

Nous avons utilisé cette paramétrisation pour décrire la section efficace de diffusion élastique proton + noyau, en limitant le développement des polynômes de Legendre à $l = 4$. Rappelons que :

$$\begin{aligned} P_0(\cos\theta) &= 1 \\ P_1(\cos\theta) &= \cos\theta \\ P_2(\cos\theta) &= \frac{1}{2}(3\cos^2\theta - 1) \\ P_3(\cos\theta) &= \frac{3}{2}\cos\theta(1 - \frac{3}{2}\cos^2\theta) \end{aligned}$$

la formule générale étant :

$$P_n(x) = \frac{1}{n!2^n} \frac{d^n}{dx^n} [(x^2 - 1)^n]$$

Annexe 4

Quelques exemples de sections efficaces utilisées dans le code *DIANE*

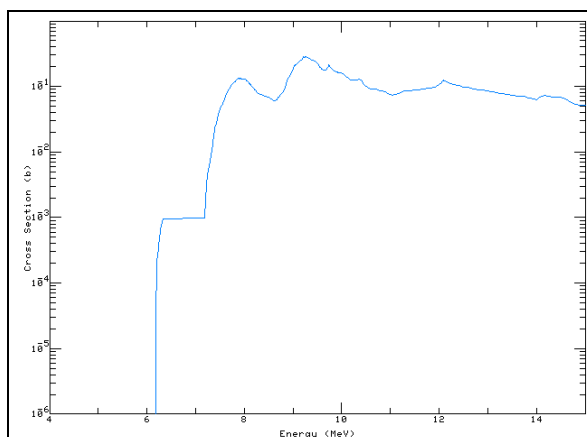


Figure 168 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{12}C

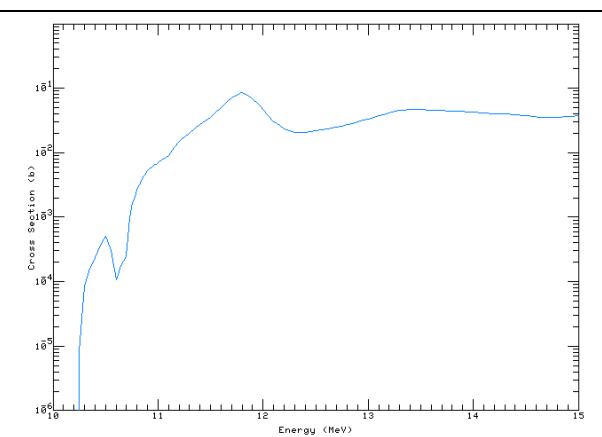


Figure 169 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{16}O

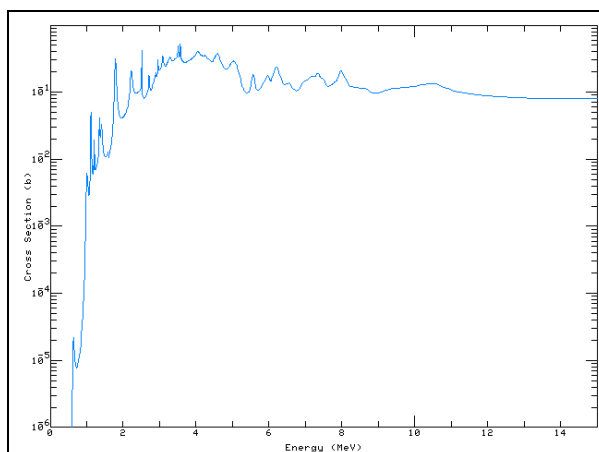


Figure 170 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{14}N

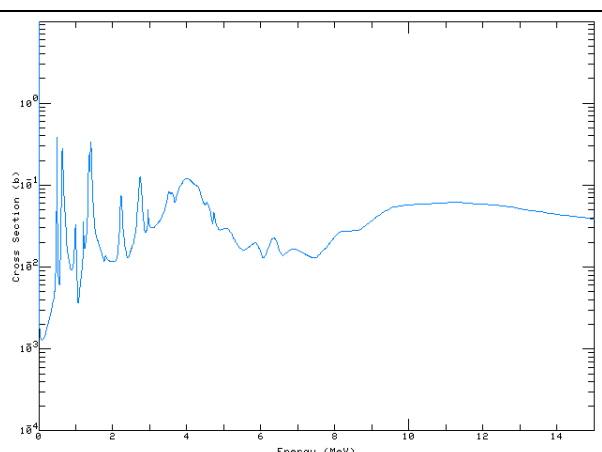


Figure 171 : Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{14}N

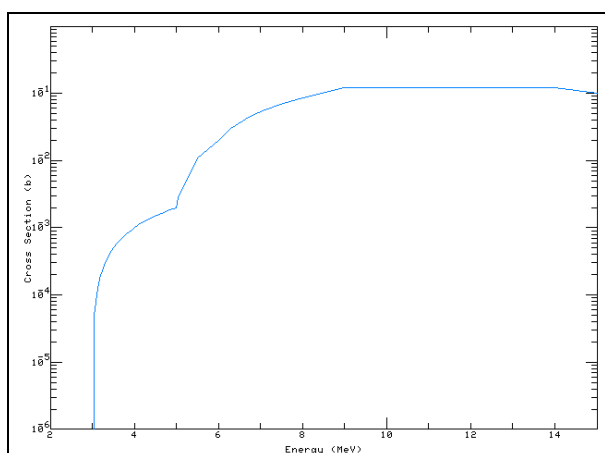


Figure 172 : *Section efficace d'interaction de la réaction (n, α) sur ^{31}P*

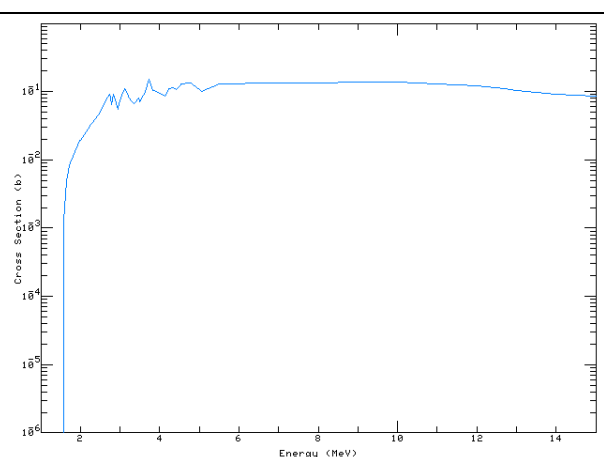


Figure 173 : *Section efficace d'interaction de la réaction (n, p) sur ^{31}P*

Annexe 5

L'attachement dissociatif de l'électron

Jusqu'alors il était classiquement admis que les dommages génotoxiques provoqués par les électrons secondaires ne pouvaient survenir qu'à des énergies supérieures à l'énergie d'ionisation ou encore après solvation des électrons lorsque ces derniers deviennent des espèces chimiques réactives [BOU.02].

L'irradiation de plasmides d'ADN par des électrons de basse énergie (3 à 20 eV) a montré que :

- Des dommages significatifs à l'ADN (sous forme de cassures simple et double brins) peuvent être induits par des électrons ayant des énergies bien en dessous du seuil d'ionisation de l'ADN (8 eV à 10 eV).
- Les dommages à l'ADN sont très dépendants de l'énergie des électrons : structure intense autour de 10 eV témoignant de la nature résonante du phénomène.

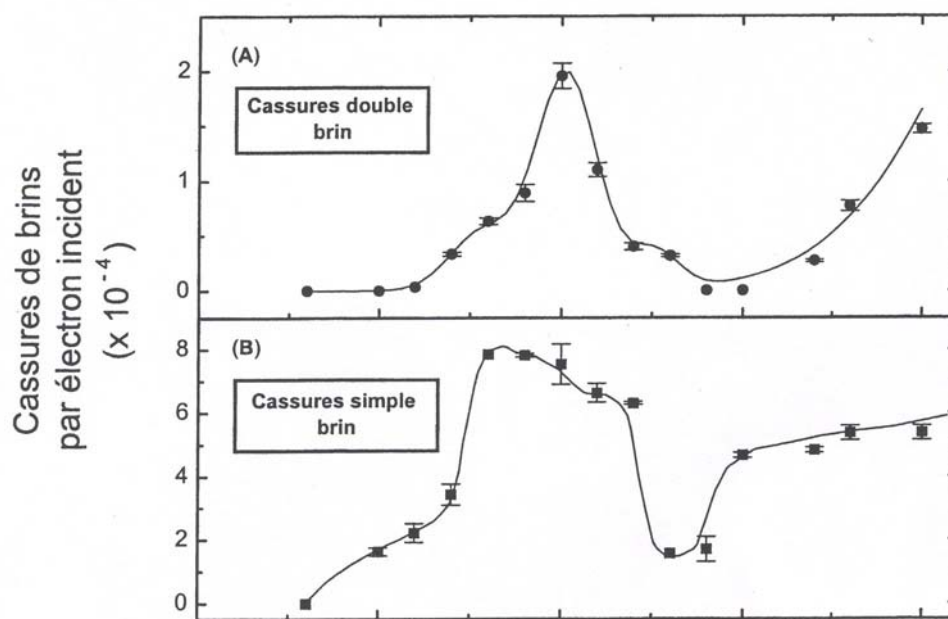


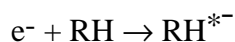
Figure 174 : Dommages induits par les électrons de basse énergie sur l'ADN. Les rendements des cassures double (A) et simple (B) sont exprimés en fonction de l'énergie des électrons incidents. On observe une très nette dépendance des lésions de l'ADN en fonction de l'énergie initiale des électrons.

- Les mécanismes responsables des dommages à l'ADN ne dépendent pas uniquement de l'énergie absorbée mais aussi du type de particule.

Les mécanismes responsables de l'attachement dissociatif de l'électron

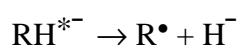
Attachement dissociatif de l'électron sur un des constituant de l'ADN :

- 1- Formation d'une résonance à savoir un anion moléculaire de courte durée de vie (10^{-14} - 10^{-13} s)



- 2- Fragmentation de l'anion soit :

- par autodétachement de l'électron
- selon une ou plusieurs voies de dissociation telle que :



La dissociation de l'anion transitoire entraîne une cassure simple brin (CSB). Les fragments peuvent réagir ultérieurement avec des constituants de l'autre brin d'ADN et provoquer ainsi une cassure double brin (CDB)

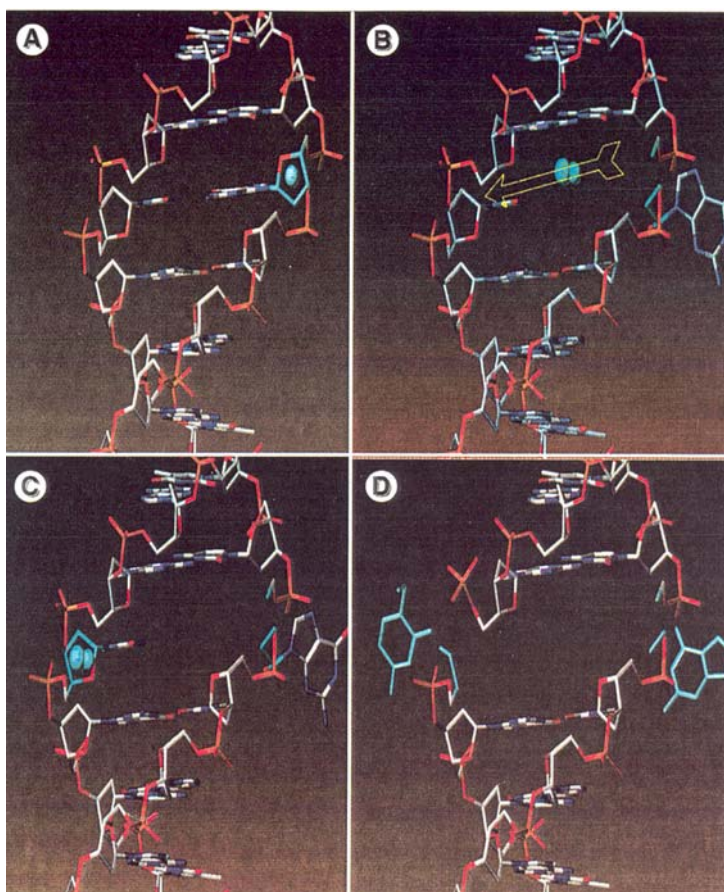


Figure 175 : L'attachement d'un électron sur la molécule de sucre de l'ADN entraîne la formation d'un anion transitoire (A). La dissociation de cet anion transitoire induit une cassure simple brin (B) suivie d'une réaction subséquente du fragment formé sur un autre site de l'ADN se trouvant sur le brin opposé (C), ce qui provoque une cassure double brin (CDB)[BOU.02]

Annexe 6

Organigramme simplifié du programme *DIANE*

